

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### О КЛАССИФИКАЦИИ И ПРИНЦИПАХ ДЕЙСТВИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Е. П. Попова, В. П. Фисенко<sup>1</sup>

В обзоре представлены данные об основных патофизиологических механизмах аритмий и сведения об электрофизиологических механизмах действия антиаритмических препаратов. Проводится анализ развития классификации антиаритмических средств до настоящего времени.

**Ключевые слова:** аритмия; классификация антиаритмических средств; электрофизиологические механизмы действия.

#### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма являются наиболее частой причиной смерти пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, например, желудочковые тахикардии обуславливают нарушение кровообращения у 75 – 80 % больных, что приводит к развитию внезапной сердечной смерти [41]. У пациентов с пароксизмами желудочковой тахикардии при отсутствии лечения частота внезапной смерти составляет 68 – 84 %. Среди аритмий одно из ведущих мест по тяжести клинических проявлений, частоте осложнений и неблагоприятным исходам принадлежит мерцательной аритмии [1, 8, 22, 51]. Занимая второе место по частоте после экстрасистолии, мерцательная аритмия составляет свыше 40 % случаев нарушений ритма [24]. Кроме того, около 80 % случаев внезапной сердечной смерти происходит на фоне коронарной болезни сердца. В исследовании [15] показано, что в 2/3 случаев причиной внезапной смерти была ишемия миокарда. Результаты многочисленных исследований доказывают, что проведение эффективной антиаритмической терапии позволяет значительно снизить риск внезапной смерти и, тем самым, существенно улучшить прогноз жизни больных [9]. Однако эффективность антиаритмической терапии в предупреждении злокачественных нарушений ритма сердца не превышает 60 % [3]. В настоящее время существует значительное количество антиаритмических препаратов, но, к сожалению, большинство из них обладает недостатками, главными из которых являются узкий терапевтический диапазон и аритмогенное действие [10, 19, 26].

По результатам клинических многоцентровых исследований Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST I, II), в которых изучали выживаемость пациентов с инфарктом миокарда на фоне длительного при-

менения антиаритмических средств, было показано, что препараты IC класса увеличивали смертность пациентов [47, 48]. Более того, прием антиаритмических препаратов IC класса энкаинида и флекаинида пациентами с бессимптомными желудочковыми аритмиями вызывал увеличение внезапной аритмической смерти в 3,6 раза. Следует отметить, что после завершения указанного исследования его результаты были более детально проанализированы с учетом исходных характеристик пациентов, включенных в опытные и контрольные группы [10]. В состав опытных групп входили пациенты без Q-волны с риском возврата ишемии, а также имеющие сердечную недостаточность и, поэтому, уязвимые к действию антиаритмических препаратов. Этим объясняют возрастание смертности в основных группах в исследовании CAST I [10, 48].

Дискуссия, которая развернулась после окончания CAST, явилась основанием для уточнения сложившихся представлений о терапии аритмий. Возобновился интерес к антиаритмическим препаратам III класса — блокаторам калиевых каналов [42], действие которых связано с удлинением фазы конечной реполяризации. Считают, что удлинение интервалов QT и QTc (корригированного по частоте сердечбиений по формуле Н. Bazett [13], преобразованной L. Taran [45]) на ЭКГ является признаком электрической нестабильности сердца, что может привести к летальному исходу в результате развития полиморфной желудочковой тахикардии [14, 21, 36]. Большинство случаев формирования синдрома удлиненного интервала QT вызвано нарушением работы калиевых каналов в мембране кардиомиоцита. Известно, что дисперсия времени реполяризации желудочков может являться основой для механизма re-entry и возникновения таких серьезных аритмий, как желудочковая тахикардия, полиморфная тахикардия типа “пируэт” (torsade de pointes) и фибрилляция желудочков [31, 40].

Основным механизмом действия большинства известных в настоящее время антиаритмических средств

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, с. 1.

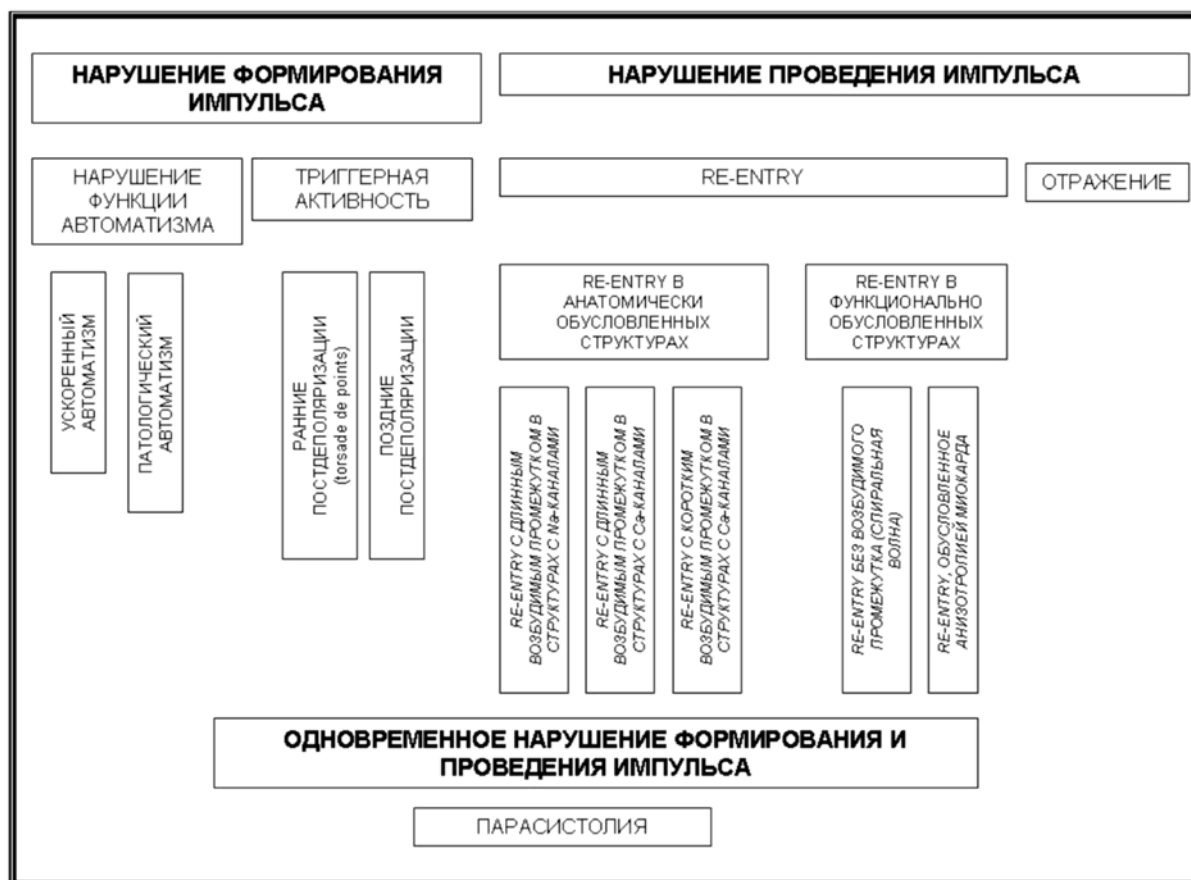


Рис. 1. Электрофизиологические механизмы нарушений ритма сердца.

III класса (семантид, дофетирид, d-соталол и др.) является блокада быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления ( $I_{Kr}$ ), поэтому они недостаточно эффективны при тахикардиях [25].

### 1. Механизмы развития аритмий

В настоящее время принято считать, что причинами аритмий являются аномальное образование импульсов и/или нарушения их проведения [23, 54]. Каждый механизм имеет ряд подтипов. Современная классификация электрофизиологических механизмов нарушений ритма сердца представлена на рис. 1.

Нарушения образования импульсов могут быть обусловлены аномальными автоматизмом и триггерной активностью. Аритмии, связанные с нарушением автоматизма, могут быть вызваны повышением активности синусового узла в результате его дисфункции или активации вторичных пейсмекеров, расположенных в разных участках миокарда. Такие пейсмекеры возбуждаются благодаря входящему  $Na^+$ -току  $I_f$  [20] и уменьшению выходящего  $K^+$ -тока  $I_K$  [37]. Нарушение автоматизма может быть обусловлено патологическими пейсмекерными механизмами. В этих случаях они связаны не только с  $I_f$  и  $I_K$ , но и входящими  $Ca^{2+}$ -токами [33, 35]. Другой важной причиной аномального образования импульсов является триггерная активность, которая, в свою очередь, делится на позднюю и ран-

нюю постдеполяризацию. Поздние постдеполяризации связаны с перегрузкой кардиомиоцитов ионами  $Ca^{2+}$  и выражаются в виде осцилляций, следующих после окончания реполяризации. В этом случае аритмия возникает при высокой частоте сердечного ритма. Ранние постдеполяризации развиваются во время фазы плато и медленной реполяризации потенциала действия. Их причиной считается уменьшение  $K^+$ -токов и увеличение входящего  $Ca^{2+}$ -тока в фазу реполяризации. Ранние постдеполяризации развиваются при медленном ритме сердца или после паузы [38, 56].

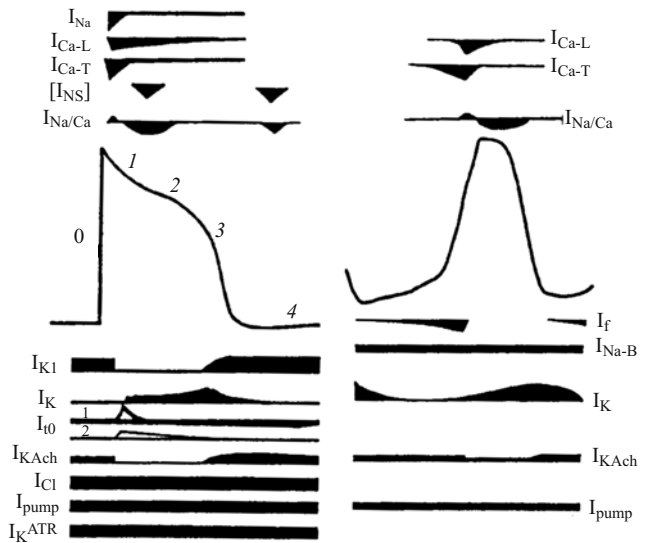
Нарушение проведения может проявляться при нормальном образовании импульса. В этом случае его распространение зависит от быстрого входящего  $Na^+$ -тока. Также нарушение проведения может развиваться при замедлении образования импульса. Тогда его распространение зависит от медленного входящего  $Ca^{2+}$ -тока. Третий вариант обусловлен промежуточными или смешанными типами потенциалов действия. Нарушения проведения, связанные с разными типами потенциалов, проявляются в виде циркуляции возбуждения в результате формирования одностороннего блока или re-entry, анизотропии, которая является следствием разобщения клеток в межклеточных контактах (gap junctions) и отражения (reflection) [21, 32].

**2. Электрофизиологические процессы на мембране кардиомиоцита**

Ткани сердца имеют структуры с высокой плотностью  $\text{Na}^+$ -каналов (клетки сократительного миокарда предсердий и желудочков, проводящая система Гиса – Пуркинье, anomальные пути проведения) и участки с преимущественной локализацией  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (синоатриальное и атрио-вентрикулярное соединения). Для структур с натриевыми каналами характерен высокий ( $-90$  мВ) мембранный потенциал покоя (МПП). Потенциал действия состоит из фазы быстрой деполяризации (фаза 0) и 3 фаз реполяризации (фаза 1 — быстрая реполяризация, фаза 2 — плато, фаза 3 — медленная реполяризация). МПП поддерживается, в основном, калиевым током  $I_{K1}$ , направленным из клетки и обусловленным градиентом концентраций ионов  $\text{K}^+$  снаружи и внутри клетки. В меньшей степени МПП поддерживается током, создаваемым  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -котранспортной системой [20]. Фаза быстрой деполяризации обусловлена направленным внутрь натриевым током ( $I_{\text{Na}}$ ). Все фазы реполяризации связаны с направленным внутрь кальциевыми токами  $I_{\text{Ca-L}}$  и  $I_{\text{Ca-T}}$  во время фазы плато и медленной реполяризации и с выходящими калиевыми токами  $I_{\text{K}}$  и  $I_{\text{to}}$  [19] во время фазы быстрой и медленной реполяризации. Кроме того, во время реполяризации продолжается поступление ионов натрия внутрь клетки по соответствующим каналам, но с невысокой скоростью (рис. 2).

Структуры с преобладанием  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и выраженной способностью к автоматизму (синоатриальное и атриовентрикулярное соединения) обладают менее высоким МПП ( $-60 - 70$  мВ). В них фаза деполяризации замедлена, и выражена фаза медленной деполяризации (фаза 4), обеспечивающая возникновение спонтанной автоматической активности (рис. 2). В клетках синусового и AV-узла, мембраны которых не содержат натриевых каналов, фаза деполяризации связана с направленными внутрь  $I_{\text{Ca-L}}$  и  $I_{\text{Ca-T}}$ . Процесс реполяризации связан, в большей степени, с  $\text{K}^+$ -токами, обусловленными выходом ионов  $\text{K}^+$  из клетки по соответствующим каналам и меньше — с направленным внутрь током, создаваемым  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -котранспортной системой. Медленная диастолическая деполяризация, ответственная за возникновение нормальной автоматической активности клетки, связана с направленным внутрь  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -током  $I_{\text{f}}$ , обусловленным вхождением внутрь клетки ионов по относительно неселективному катионному каналу. Определенное значение в возникновении нормального спонтанного автоматизма играют направленные внутрь кальциевые токи  $I_{\text{Ca-L}}$  и  $I_{\text{Ca-T}}$  [20], а также выходящие из клетки калиевые токи: ацетилхолин-активируемый  $I_{\text{KACH}}$  или АТФ-чувствительный  $I_{\text{KATФ}}$ , протекающими через специальные каналы. Активация тока  $I_{\text{KACH}}$  происходит при стимуляции м2-холинорецепторов кардиомиоцитов, что приводит к развитию гиперполяризации мембраны. Активация

Клетки предсердий и желудочков      Клетки синоатриального узла



**Рис. 2.** Ионные токи и каналы, участвующие в образовании потенциала покоя и потенциала действия [46].

Слева – потенциал действия предсердий и желудочков сердца; справа – потенциал действия клеток синоатриального узла.

0 – фаза деполяризации; 1 – фаза быстрой реполяризации; 2 – фаза плато; 3 – фаза медленной реполяризации; 4 – фаза спонтанной диастолической деполяризации.

$I_{\text{Na}}$  – быстрый натриевый ток осуществляется через потенциалзависимые натриевые каналы, обеспечивает фазу быстрой диастолической деполяризации (фаза 0);  $I_{\text{Ca-L}}$  – кальциевый ток через потенциалзависимые каналы L-типа, участвуют в развитии спонтанной диастолической деполяризации;  $I_{\text{Ca-T}}$  – кальциевый ток через потенциалзависимые каналы T-типа, участвуют в развитии спонтанной диастолической деполяризации, в отличие от  $I_{\text{Ca-L}}$ , не зависимы от внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и не блокируются верапамилом;  $I_{\text{NS}}$  – неселективный ток, принимающий участие в формировании фазы медленной диастолической деполяризации;  $I_{\text{Na/Ca}}$  – ток  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена, обеспечивающий выход  $\text{Ca}^{2+}$  из клеток;  $I_{\text{K1}}$  – калиевый ток, участвующий в формировании реполяризации и поддержании потенциала покоя клеток, является anomальным, входящим током, активируется при гиперполяризации мембраны;  $I_{\text{K}}$  – выходящий калиевый ток задержанного выпрямления, т.к. активируется медленнее всех калиевых токов, участвует в формировании фазы реполяризации;  $I_{\text{to}}$  – выходящий калиевый ток, участвует в формировании фазы ранней реполяризации, является потенциалчувствительным;  $I_{\text{KACH}}$  – входящий (anomальный) калиевый ток, активируемый ацетилхолином, вызывает гиперполяризацию мембраны;  $I_{\text{Cl}}$  – хлорный ток;  $I_{\text{ump}}$  –  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ток, обеспечивает транспорт соответствующих ионов через мембрану с помощью АТФазы;  $I_{\text{KATФ}}$  – калиевый ток, зависящий от концентрации АТФ, при низкой внутриклеточной концентрации АТФ ток активируется, приводя к укорочению потенциала действия;  $I_{\text{Na-B}}$  – входящий фоновый натриевый ток.

тока  $I_{\text{KATФ}}$  наблюдается при понижении внутриклеточной концентрации АТФ, например, при ишемии [43].

**3. Классификация антиаритмических средств, эволюция представлений**

*3.1. Классификация Vaughan – Williams*

Лечение аритмий основано, главным образом, на эмпирическом подходе. Такой подход во многих случаях обеспечивает высокую эффективность терапии. Господствующая точка зрения на возможности борьбы с нарушениями ритма сердца базируется на представлении о ведущей роли дисфункции ионных каналов в патогенезе аритмий. Этот принцип положен в основу

классификации, впервые предложенной E. Vaughan – Williams в 1969 г. [52]. Антиаритмические препараты были отнесены к различным классам по механизму их действия на электрофизиологические процессы в мембране клеток миокарда в экспериментальных условиях. Согласно этой классификации все антиаритмические препараты подразделяются на 4 класса:

I — блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов,

II — блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов,

III — препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия,

IV — блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов.

Большинство антиаритмических препаратов относятся к I классу. В 1979 г. D. C. Harrison предложил дополнительно разделять препараты I класса на 3 подкласса: IA, IB, IC на основе их клинических электрофизиологических критериев [27]. Все препараты I класса замедляют скорость деполяризации клеток миокарда и скорость проведения импульсов. В наибольшей степени это действие выражено у препаратов подкласса IC. Препараты подкласса IB оказывают минимальное влияние на скорость деполяризации. Антиаритмические средства подкласса IA занимают промежуточное положение. Препараты IA удлиняют реполяризацию (потенциал действия и эффективный рефрактерный период). Препараты подкласса IB ускоряют реполяризацию, а подкласса IC почти не оказывают влияние на процесс реполяризации миокарда.

### 3.2. Деление блокаторов $\text{Na}^+$ -каналов на подгруппы с точки зрения различия в кинетике связывания препарата с каналом

В 1983 г. [17] предложено в качестве критерия разделения препаратов I класса на подгруппы использовать особенности кинетики связывания препарата с каналом, то есть различие в процессах блокады  $\text{Na}^+$ -ка-

налов и восстановления. Препараты подкласса IB имеют быструю кинетику, то есть период связывания препаратов данной подгруппы с каналом и восстановления составляет менее 1 с. Показатель, характеризующий этот период, называется постоянной времени связывания. Быстрая кинетика соединений подкласса IB позволяет во время нормальной диастолы веществу освободиться из связи с большинством  $\text{Na}^+$ -каналов. Благодаря этому интервал HV электрограммы пучка Гиса и комплекс QRS остаются неизменными, и не развивается замедление синусового ритма. Препараты IC класса замедляют проведение, что обусловлено медленной кинетикой их связывания и высвобождения. Антиаритмические вещества подкласса IA проявляют более медленную кинетику, чем препараты IB подкласса. Однако при изучении констант времени восстановления  $\text{Na}^+$ -каналов на фоне препаратов IA и IC подклассов установлено, что их значения перекрываются. Некоторые антиаритмические препараты трудно отнести к какому-либо определенному подклассу. Согласно своим характеристикам они могут быть отнесены к различным подгруппам. В связи с этим J. Morganroth для этмозина ввел подкласс ID [39].

Важным свойством антиаритмических препаратов является так называемая “зависимость от использования” (use-dependence) — прогрессивное увеличение степени блокады канала при увеличении частоты сокращения сердца (ЧСС). Теоретически это очень важное свойство: чем выше частота сердечных сокращений, тем сильнее действие антиаритмических препаратов. Подобная закономерность характерна для большинства препаратов I класса. Антиаритмические препараты подкласса IC блокируют  $\text{Na}^+$ -каналы при нормальном синусовом ритме, а при увеличении ЧСС степень блокады возрастает. Препараты IB подкласса,

Таблица 1. Влияние антиаритмических препаратов I класса на мембранные процессы миокардиальных клеток

Показатель	Подкласс		
	IA	IB	IC
1. Уменьшение скорости деполяризации в фазу 0 потенциала действия	Умеренное	Минимальное	Максимальное
2. Продолжительность потенциала действия	Удлинение	Укорочение	Не влияют
3. Состояние канала, при котором происходит взаимодействие с веществом	Активация	Инактивация	Активация
4. Скорость взаимодействия с каналами	Умеренная	Быстрая	Медленная
5. “Зависимость от использования” <sup>1</sup>	Умеренная	Минимальная	Максимальная
6. Локализация действия	Все отделы сердца	Желудочки, система Гиса-Пуркинье	Все отделы сердца
7. Влияние ЧСС на проявление антиаритмического эффекта	Эффективен при любой ЧСС	Эффективен только при высокой ЧСС	Эффективен при любой ЧСС

<sup>1</sup> Повышение степени блокады канала веществом при увеличении ЧСС.



имеющие быструю кинетику связывания с каналом, блокируют  $\text{Na}^+$ -каналы при высокой ЧСС, а при низкой — оказываются неэффективными [17]. Наиболее важные свойства антиаритмических средств I класса суммированы в табл. 1.

Антиаритмические препараты, имеющие медленную кинетику связывания с мембранными каналами, эффективны при любой частоте тахикардии, вещества с быстрой кинетикой — только при тахикардии с высокой ЧСС или при наличии экстрасистол с коротким интервалом сцепления. Вероятность возникновения аритмогенных эффектов антиаритмических препаратов также зависит от характера их взаимодействия с каналами мембраны. Препараты подкласса IC в связи с медленной кинетикой связывания с каналом вызывают нарушения внутрижелудочковой проводимости, например, блокаду ветвей пучка Гиса и атриовентрикулярного узла. Такое замедление проведения, особенно в условиях тахикардии, приводит к развитию аритмий по механизму re-entry.

### 3.3. Гипотеза “модулированных” рецепторов

Дальнейшее развитие представлений об электрофизиологических клеточных механизмах действия антиаритмических препаратов привело к возникновению гипотезы “модулированных” рецепторов, согласно которой характер взаимодействия веществ с ионными каналами мембранных клеток миокарда определяется (модулируется) состоянием каналов [7]. Каналы мембранных клеток миокарда могут находиться в 3 состояниях: покоя, активации и инактивации. Во время деполяризации происходит активация и открытие каналов для ионов  $\text{Na}^+$ , в период реполяризации  $\text{Na}^+$ -каналы инактивированны (закрыты), к концу реполяризации происходит постепенное восстановление  $\text{Na}^+$ -каналов. Большинство антиаритмических средств оказывает лишь незначительное влияние на каналы мембраны в состоянии покоя. Препараты подкласса IA и IC взаимодействуют с ионными каналами преимущественно во время активации, а препараты подкласса IB — в состоянии инактивации. Такая особенность действия препаратов I класса получила название “фазовая блокада каналов”. Кроме препаратов подкласса

IB блокада  $\text{Na}^+$ -каналов во время инактивации свойственна этмозину и амиодарону.

Сведения о характере взаимодействия антиаритмических средств с каналами мембраны позволяет объяснить некоторые особенности действия препаратов в экспериментальных и клинических условиях. Исходя из того, что различия в скорости деполяризации разных отделов сердца незначительны, это объясняет приблизительно одинаковую эффективность антиаритмических средств, действующих во время активации, при аритмиях, развивающихся в любых отделах сердца (включая участки дополнительных путей проведения). Однако отличия в продолжительности потенциала действия в различных отделах сердца привело к существенному изменению эффективности препаратов, взаимодействующих с каналами во время инактивации. Так, продолжительность потенциала действия в предсердиях и дополнительных путях проведения намного меньше, чем в желудочках и системе Гиса — Пуркинью, поэтому антиаритмические средства, проявляющие активность во время инактивации, эффективны только при желудочковых аритмиях.

Препараты, относящиеся к разным подклассам, можно также разделить по их клиническим электрофизиологическим свойствам, то есть по их влиянию на показатели ЭКГ (табл. 2).

### 3.4. Новый класс антиаритмических препаратов: “специфические брадикардические средства”

В конце 80-х гг. W. Kobinger и C. Lille [34] описали новый класс веществ, обладающих специфическим действием на клетки синусового узла, и назвали их “специфические брадикардические средства” — класс V в классификации антиаритмических веществ. Механизм их действия связан с замедлением скорости диастолической деполяризации в мембране пейсмекерных клеток. Особенностью этих веществ является уменьшение ЧСС без существенного влияния на показатели гемодинамики и деятельности сердца. В связи с этим брадикардические средства имеют преимущества перед  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и могут применяться в условиях, когда ишеми-

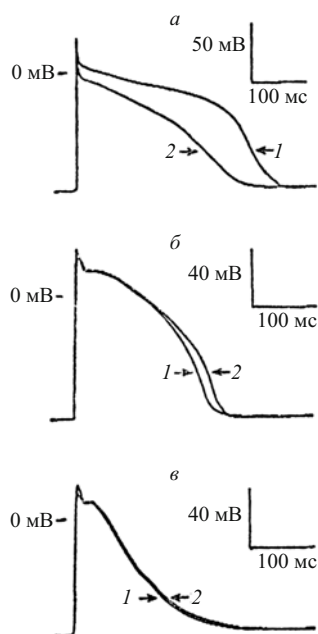
Таблица 2. Влияние антиаритмиков класса I на электрофизиологические показатели

Влияние на интервалы	IB (лидокаин, мексилетин, токаирид)	IA (хинидин <sup>a</sup> , новокаинамид, дизопирамид <sup>a</sup> )	IC (энкаирид, флекаинид, лоркаирид)
QRS	Не изменяет	Расширяет в высоких концентрациях	Расширяет в низких концентрациях
HV	Не изменяет	Удлиняет в высоких концентрациях	Удлиняет в низких концентрациях
ERP	Удлиняет	Удлиняет	Не изменяет
JT	Укорачивает в высоких концентрациях	Удлиняет <sup>b</sup>	Не изменяет

<sup>a</sup> Проявляют антихолинергические свойства;

<sup>b</sup> потенциал действия удлиняется в связи с блокадой калиевых каналов.

QRS — комплекс ЭКГ; HV — интервал электрограммы пучка Гиса; ERP — эффективный рефрактерный период потенциала действия; JT — интервал от точки J ЭКГ (место перехода комплекса QRS в сегмент ST) до зубца T. Отражает фазу реполяризации желудочков.



**Рис. 3.** Влияние антиаритмического препарата алпрафенона на потенциалы действия различных отделов сердца собаки при электрической стимуляции с частотой 1 Гц [11].

В каждом случае: 1 — контроль; 2 — действие алпрафенона  $5 \cdot 10^{-5}$  М. Алпрафенон во всех случаях уменьшал максимальную скорость фазы 0 деполаризации;

а) в волокнах Пуркинью алпрафенон ускорял реполяризацию;

б) в волокнах субэндокардиального миокарда алпрафенон замедлял реполяризацию;

в) в волокнах предсердного миокарда алпрафенон не влиял на реполяризацию.

ческая болезнь сердца осложняется сердечной недостаточностью.

К препаратам указанного класса относятся соединения различной химической структуры. Это, например, алинидин, близкий по структуре к клонидину, и фалипамил, близкий к верапамилу. Классификация антиаритмических средств со всеми дополнениями, вне-

сенными по мере развития теории аритмий, представлена в табл. 3.

### 3.5. Преимущества и недостатки классификации Vaughan – Williams

Преимуществами классификации E. Vaughan – Williams является то, что она основана на физиологических процессах, происходящих в клетках миокарда. Данная классификация позволяет в краткой и удобной форме учитывать как положительные терапевтические эффекты антиаритмических веществ, так и их отрицательное действие [49, 52].

Однако эта классификация даже в последнем варианте вызывает определенные замечания, к которым могут быть отнесены следующие:

1. Действие антиаритмических препаратов в условиях целого организма отличается от их действия на клетки миокарда экспериментальных животных в опытах *in vitro*.

2. Патологические состояния изменяют электрофизиологические свойства миокарда и, следовательно, характер действия антиаритмических препаратов.

3. Многие антиаритмические средства проявляют свойства препаратов нескольких или даже одновременно всех классов.

Многочисленные электрофизиологические исследования, проведенные с целью изучения действия антиаритмических препаратов на клеточном уровне, осуществленные в 80-х гг., наглядно показали, что все известные антиаритмические препараты имеют несколько точек приложения действия на уровне клеточной мембраны. Так, например, препараты, влияющие преимущественно на  $\text{Na}^+$ -каналы (хинидин, дизопирамид, флекаинид, пропрафенон), одновременно могут изменять функции  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов [10, 19]. Амiodарон, помимо преимущественного влияния на  $\text{K}^+$ -каналы, изменяет функциональные свойства  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, а также оказывает  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокирующее

Таблица 3. Классификация антиаритмических средств

Класс	Основной механизм антиаритмического действия	Дополнительные электрофизиологические свойства	Примеры препаратов	
I	Угнетение фазы 0 (быстрой деполаризации) потенциала действия			
	IA	Умеренное	Выраженное удлинение реполяризации	Хинидин, новокаинамид, дизопирамид
	IB	Слабое		Лидокаин, мексилетин, токаиинд
	IC	Сильное	Слабое влияние на реполяризацию	Энкаинид, флекаинид, лоркаиинд
Сочетающие свойства				
IB и IA IC и IV			Этмозин Этагизин	
II	$\beta$ -Адреноблокаторы		Пропранолол	
III	Блокаторы калиевых каналов (удлиняющие реполяризацию)		Амiodарон, соталол	
IV	Блокаторы кальциевых каналов		Верапамил	
V	Специфические брадикадические средства, избирательное угнетение клеток синусового узла		Алинидин, фалипамил, ивабрадин	

действие [19], то есть обладает эффектами препаратов I, II, III и IV классов.

Один и тот же препарат в разных типах кардиомиоцитов может проявлять свойства соединений различных подклассов. Антиаритмический препарат алпрафенон, угнетающий быстрый входящий натриевый ток и фазу 0 потенциала действия, ускоряет реполяризацию в волокнах Пуркинье (IV класс), удлиняет реполяризацию в желудочках (IA класс) и не оказывает влияния на реполяризацию в предсердиях (IC класс) (рис. 3) [11].

Эти результаты с учетом того, что препарат во всех случаях замедляет  $V_{max}$ , могут быть интерпретированы как проявление действия препаратов класса IV для волокон Пуркинье, класса IA — для желудочковых волокон и класса IC — для предсердия.

#### 4. Классификация антиаритмических препаратов по их основной направленности и механизмам действия, предложенная Д. А. Харкевичем

Современные представления об антиаритмических препаратах отражены в классификации, предложенной Д. А. Харкевичем [6]. Исходя из основной направленности и механизмов действия антиаритмических средств, выделяются 3 основные группы препаратов (табл. 4).

Данная классификация особенно удобна при изучении антиаритмических препаратов студентами медицинских вузов в курсе фармакологии. Она позволяет

создать полное представление у студентов о механизмах действия антиаритмических препаратов и их основных показаниях. Кроме того, автор предлагает дополнительное деление антиаритмических препаратов по их применению в клинике:

#### А. Средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолиях:

- Блокаторы натриевых каналов;
- Блокаторы кальциевых каналов;
- Блокаторы калиевых каналов;
- $\beta$ -Адреноблокаторы;
- Сердечные гликозиды (препараты наперстянки);
- Аденозин;
- Препараты калия и магния.

#### Б. Средства, применяемые при брадикардиях и нарушении проводимости:

- м-Холиноблокаторы;
- $\beta$ -Адреномиметики.

#### 5. “Сицилианский гамбит” — патофизиологический подход к диагностике и лекарственной терапии аритмий

Накопление знаний в области экспериментальной и клинической электрофизиологии способствовало формированию представлений о том, что действие антиаритмических средств является следствием различных факторов, и его нельзя объяснить только клеточными механизмами. В связи с этим возникли попытки клас-

Таблица 4. Классификация антиаритмических средств по их основной направленности и механизмам действия [6]

<p>I. Средства, преимущественно блокирующие ионные каналы кардиомиоцитов (проводящей системы сердца и сократительного миокарда).</p> <p>1. Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства, группа I)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Подгруппа IA (хинидиноподобные средства): хинидина сульфат, дизопирамид, новокаинамид, аймалин</li> <li>• Подгруппа IB: лидокаин, дифенин</li> <li>• Подгруппа IC: флекаинид, пропафенон, этмозин, этацизин</li> </ul> <p>2. Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (группа IV): верапамил, дилтиазем</p> <p>3. Средства, блокирующие калиевые каналы (средства, увеличивающие продолжительность реполяризации и соответственно потенциала действия, группа III): амiodарон, орнид, соталол</p>
<p>II. Средства, влияющие преимущественно на рецепторы эфферентной иннервации сердца:</p> <p>1. Средства, ослабляющие адренергические влияния (группа II): <math>\beta</math>-адреноблокаторы: пропранолол</p> <p>2. Средства, усиливающие адренергические влияния: <math>\beta</math>-адреномиметики: изадрин</p> <p>3. Средства, ослабляющие холинергические влияния: м-холиноблокаторы, атропин</p>
<p>III. Разные средства, обладающие противоритмической активностью: препараты калия и магния, сердечные гликозиды, аденозин</p>



**Рис. 4.** Выбор антиаритмического препарата на основании предложений “Сицилианского гамбита”.

Слева — алгоритм, предложенный “Сицилианским гамбитом”.

Справа — алгоритм на основе эмпирического подхода.

сифицировать антиаритмические препараты, основываясь не только на принципах клеточной физиологии.

Для решения этих вопросов в 1991 г. рабочая группа по аритмиям Европейского общества кардиологов опубликовала документ под названием “Сицилианский гамбит”. Он представляет собой концепцию патофизиологического подхода к диагностике и лекарственной терапии аритмий. В основу были положены сведения об электрофизиологических механизмах развития аритмий и электрофизиологических механизмах действия антиаритмических препаратов [49]. При этом сохраняется возможность постоянного обновления и пополнения данной классификации новыми сведениями.

“Сицилианский гамбит” (аналогично “королевскому гамбиту” в шахматах) представляет простую долгосрочную стратегическую линию. Данная концепция дает возможность диагностики аритмии и выбора антиаритмической терапии в рамках единой операционной системы с точки зрения патофизиологии сердца. Авторы “Сицилианского гамбита” ввели понятия “критического компонента”, “уязвимого параметра” и “молекулярной мишени” для перехода от оценки электрофизиологического механизма аритмии к выбору препарата, обеспечивающего максимальное эффективное воздействие на данные механизмы.

#### 5.1. Алгоритм выбора антиаритмического препарата для терапии, основанный на концепции “Сицилианского гамбита”

Процесс выбора антиаритмического препарата, основанный на концепции “Сицилианского гамбита”,

включает следующие основные этапы, представленные на схеме (рис. 4).

1. Установление электрофизиологического механизма нарушения ритма сердца.
2. Выявление “критических компонентов” аритмии, под которыми понимают совокупность всех электрофизиологических и морфологических условий, необходимых для возникновения или поддержания аритмии.
3. Установление “уязвимого” параметра аритмии. В каждом аритмогенном механизме существует один или несколько электрофизиологических параметров, изменение которых достаточно для купирования или предотвращения развития аритмии. “Уязвимый” параметр — это наиболее легко изменяемый с наименьшими побочными эффектами электрофизиологический параметр аритмии. “Уязвимыми” параметрами являются критические компоненты, ответственные за результат воздействия антиаритмическим средством.
4. Определение “молекулярных клеточных мишеней” на уровне мембраны. В качестве последних могут выступать трансмембранные каналы, рецепторы и ионные насосы. Каждый из каналов, рецепторов и других белковых структур может быть местом молекулярного связывания. Высокое сродство к специфической мишени позволяет предполагать избирательное действие препарата, который блокирует или активирует определенные физиологические функции. Многие фармакологические вещества не оказывают избирательного действия на мишень или “уязвимый” пара-



метр. Однако при увеличении избирательности антиаритмических средств к специфическим мишеням наблюдается усиление эффекта.

### 5.2. *Терапия аритмий, вызванных ускоренным автоматизмом, согласно положениям “Сицилианского гамбита”*

К аритмиям, вызванным ускоренным нормальным автоматизмом, относят синусовую тахикардию, некоторые виды наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, ускоренный АВ-ритм. Они развиваются в синусовом узле и вторичных водителях ритма. С точки зрения электрофизиологических механизмов возникновения аритмий, такие нарушения ритма вызваны повышением активности симпатической стимуляции, воздействием катехоламинов, снижением концентрации ионов  $K^+$  во внеклеточном пространстве или дилатацией миокарда [12, 50, 53, 55]. Причиной может быть также снижение частоты импульсов, генерируемых синусовым узлом, или воспаление, фиброз, при котором наблюдается разобщение клеток миокарда и уменьшение электротонического подавления вторичных пейсмейкерных водителей ритма. Электрофизиологическим механизмом, лежащим в основе развития таких аритмий, является укорочение фазы 4 потенциала действия в результате увеличения скорости спонтанной диастолической деполяризации. Это вызвано возрастанием входящего тока  $I_f$  и кальциевых токов  $I_{Ca-T}$  и  $I_{Ca-L}$  [20], а также с возрастанием входящего фонового  $I_{Na-B}$  и угнетением выходящих калиевых токов  $I_{KACH}$  и  $I_{KATФ}$  [43]. Критическими компонентами являются длительность потенциала действия, максимальный диастолический потенциал и скорость фазы 4 медленной диастолической деполяризации. Так как последний параметр наиболее доступен для воздействия, то он является “уязвимым” параметром. Молекулярная мишень для воздействия — входящий ток  $I_f$ , а также кальциевые токи  $I_{Ca-T}$  и  $I_{Ca-L}$ . Эффективными препаратами при данной аритмии могут быть алинидин и его производные, которые избирательно блокируют ток  $I_f$ , и широко используемые в клинике блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов. Также можно применять  $\beta$ -адреноблокаторы, которые осуществляют этот эффект воздействием на  $\beta$ -адренорецепторы, связанные с АЦ и уровнем цАМФ. Одновременно  $\beta$ -адреноблокаторы снижают входящий  $I_f$  и выходящий  $I_K$  токи. Это приводит к снижению скорости фазы 4 деполяризации и удлинению потенциала действия за счет замедления реполяризации и увеличения рефрактерности. С теоретической точки зрения для лечения наджелудочковых аритмий, обусловленных ускоренным автоматизмом, можно использовать препараты, активирующие выходящие калиевые токи  $I_{KACH}$  или  $I_{KATФ}$ . К ним относятся дигоксин и АТФ. Кроме того, сердечные гликозиды и  $\beta$ -адреноблокаторы вызывают гиперполяризацию мембраны и угнетают  $Na^+/K^+$ -АТФазу. Для снижения

входящих токов  $I_f$  и  $I_{Na-B}$  можно применять блокаторы  $Na^+$ -каналов.

### 5.3. *Терапия аритмий, вызванных патологическим автоматизмом, предложенная “Сицилианским гамбитом”*

При патологическом автоматизме происходит возникновение спонтанной диастолической деполяризации в клетках предсердий, желудочков, системы Гиса – Пуркинью из-за снижения максимального диастолического потенциала ниже нормы вследствие поражения миокарда. К аритмиям, вызванным патологическим автоматизмом, относят некоторые варианты наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии и тахикардии. Критическим компонентом является пониженный максимальный диастолический потенциал патологически измененных клеток миокарда. Возможной причиной такого рода аритмий может быть изменение скорости диастолической деполяризации в частично деполяризованных клетках и длительность потенциала действия. Эти два параметра доступны для воздействия, то есть они являются “уязвимыми” компонентами. Считают, что основными мишенями являются  $I_{Na}$  и  $I_{Ca-T}$  и  $I_{Ca-L}$  токи, а также выходящие калиевые токи  $I_{KACH}$  или  $I_{KATФ}$ . Основными препаратами при этих аритмиях являются блокаторы  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы. Последние также вызывают угнетение калиевого тока  $I_K$  за счет влияния на G-белок и изменения количества цАМФ, что и вызывает удлинение потенциала действия за счет замедления реполяризации и увеличения рефрактерности.

Для определения диагноза аритмий, вызванных нарушением автоматизма, важную роль играют электрофизиологические методы исследования, особенно программная стимуляция сердца. Аритмии, вызванные патологическим автоматизмом, не прерываются стимуляцией. Может наблюдаться лишь устранение аритмии при увеличении частоты стимуляции по принципу подавления медленного пейсмекера более быстрым внешним стимулом (overdrive suppression). После окончания стимуляции эктопический ритм постепенно приобретает свое первоначальное значение [28].

### 5.4. *Терапия аритмий, вызванных триггерной активностью, с точки зрения “Сицилианского гамбита”*

В основе следующего типа аритмии лежит триггерная активность. Возникновение импульсов связано с осцилляциями в клеточной мембране, которые возникают после фазы быстрой деполяризации. Выделяют два типа триггерной активности: ранние и поздние постдеполяризации. Ранняя постдеполяризация развивается на фоне увеличения длительности фазы реполяризации и потенциала действия. Такой эффект может быть вызван хинидином, d- и d,l-сotalолом, амиодароном и новокаиномидом. Наиболее опасной для жизни аритмией, вызванной за счет данного механизма, явля-

ется полиморфная желудочковая тахикардия типа “пируэт” (torsades de pointes), а также некоторые виды наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Развитию последних способствуют брадикардия, гипокалиемия и гипомагниемия. Основным током, определяющим реполяризацию, является выходящий ток  $I_K$ . Ток  $I_{Ca-L}$ , направленный внутрь во время фазы плато, также влияет на длительность реполяризации. В фазу 3 наблюдается частичное восстановление быстрых  $Na^+$ -каналов, и тогда в развитии ранних постдеполяризаций определенную роль могут играть направленные внутрь  $Na^+$ -токи. Критическим компонентом и одновременно “уязвимым” параметром при аритмии данного типа следует считать патологическое удлинение потенциала действия за счет удлинения фазы реполяризации. Основными молекулярными мишенями являются выходящий  $I_K$ , который необходимо активировать, и входящие  $I_{Ca-L}$  и  $I_{Na}$  токи, которые следует блокировать. В медицинской практике вместо специфических препаратов, активирующих  $K^+$ -токи, используют  $\beta$ -адреномиметические средства или холиноблокирующие препараты. Между тем, эффективными при данной аритмии будут блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов или  $\beta$ -адреноблокаторы, которые угнетают входящий  $I_{Ca-L}$ . Кроме того, для конкурентной блокады  $Ca^{2+}$ -каналов можно назначать препараты магния. Для подавления натриевых токов, которые присутствуют в фазе замедленной реполяризации используют блокаторы  $Na^+$ -каналов.

Поздние постдеполяризации развиваются при перегрузках кардиомиоцитов ионами  $Ca^{2+}$ . Это состояние возникает при учащении ритма сердца под влиянием катехоламинов [29] и сердечных гликозидов. При высокой ЧСС увеличивается суммарное время, в течение которого мембрана клетки находится в состоянии деполяризации, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . Катехоламины активируют входящий  $I_{Ca-L}$  и способствуют развитию поздних деполяризаций. Увеличение концентрации ионов  $Na^+$  внутри клетки вызвано замедлением выхода или увеличением входа их в клетку. Одновременно возрастает внутриклеточная концентрация ионов  $Ca^{2+}$ , что является следствием работы  $Na^+/Ca^{2+}$ -насоса [18]. Этот механизм лежит в основе развития поздних постдеполяризаций на фоне интоксикации сердечными гликозидами, которые блокируют  $Na^+/K^+$ -АТФазу, что приводит к возрастанию внутриклеточной концентрации ионов  $Na^+$  и, как следствие, ионов  $Ca^{2+}$ . “Уязвимым” параметром при аритмиях, вызванных поздними постдеполяризациями, является увеличение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  внутри клетки, а основными мишенями считают направленные в клетку  $I_{Ca-L}$  и  $I_{Na}$ , которые необходимо блокировать. Следовательно, для устранения аритмии данного типа целесообразно применять блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов и  $\beta$ -адреноблокаторы, а также препараты, угнетающие входящий  $Na^+$ -ток, что приведет к снижению концентрации ионов  $Ca^{2+}$  внут-

ри клетки. Вид постдеполяризаций можно различить с помощью программной стимуляции миокарда. Аритмии, в основе которых лежат ранние постдеполяризации, нельзя прекратить или вызвать стимуляцией. Аритмии, связанные с поздними постдеполяризациями, наоборот, вызываются или прерываются с помощью стимуляции [30].

#### 5.5. *Терапия аритмий, вызванных нарушением проведения, согласно положениям “Сицилианского гамбита”*

Аритмии, в основе которых лежат нарушения проведения импульсов, обычно вызваны циркулирующей возбуждения в замкнутой цепи re-entry или реципрокные аритмии. Необходимыми условиями для возникновения re-entry является существование 2 анатомически или функционально различных путей проведения с общими начальной и конечной точками, наличие односторонней блокады проведения импульса в одном из путей и замедление скорости проведения импульса по замкнутой цепи. Цепь re-entry, имеющая анатомические причины, возникает вокруг центрального препятствия, например, устья сосудов, фиброзной ткани или при наличии дополнительных проводящих путей, как при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта. Характерной чертой таких аритмий является наличие возбудимого промежутка между “головой” и “хвостом” циркулирующей волны. Внешние импульсы могут проникать внутрь re-entry и прекращать ее. В качестве препятствия во 2 типе функционально обусловленной re-entry выступает участок с измененной рефрактерностью. Особенностью таких аритмий является отсутствие возбудимого промежутка в замкнутой цепи, т.е. “голова” упирается в “хвост” циркулирующей волны. Это наблюдается при мерцательной аритмии [16] и анизотропии, возникающей при инфаркте миокарда и характеризующейся различной скоростью распространения импульса вдоль и поперек мышечных волокон [14].

Для диагностики и устранения данного типа аритмий можно использовать программную стимуляцию миокарда. С точки зрения электрофизиологических механизмов, критическими компонентами аритмий этого вида являются скорость проведения импульса по различным путям и величина эффективного рефрактерного периода, то есть способность ткани воспринимать импульсы. Также существование некоторых дополнительных условий, таких как длительность сердечного цикла и экстрасистолия, могут рассматриваться как “критические” компоненты. Основной задачей фармакологического воздействия является создание полной блокады проведения импульса в одном из путей. Если re-entry развивается в патологически измененных тканях с  $Na^+$ -каналами, обусловлена анатомическими структурами и имеет большой “возбудимый промежуток”, то “уязвимым” параметром является замедление скорости проведения импульса за счет угнетения  $Na^+$ -тока, который является в данном случае ос-

новной мишенью. Препаратами, преимущественно используемыми при аритмии данного типа, являются блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов. Если re-entry возникает в патологически измененных тканях с преобладанием  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, а также в тканях с  $\text{Na}^+$ -каналами, но полностью инактивированными, что наблюдается при значении потенциала мембраны в фазу медленной диастолической деполяризации – 50 мВ, обусловлена анатомическими структурами и имеет большой “возбудимый промежуток”, то “уязвимым” параметром является входящий  $I_{\text{Ca-L}}$ , который рассматривается как основная мишень. Поэтому эффективными в данном случае являются блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и  $\beta$ -адреноблокаторы. В случае если re-entry обусловлена анатомическими структурами и имеет короткий “возбудимый промежуток”, или имеется функционально обусловленная re-entry, которая не имеет “возбудимого промежутка”, то “уязвимым” параметром является эффективный рефрактерный период тканей, участвующих в циркуляции импульса. Основной мишенью является направленный из клетки калиевый ток и входящий натриевый ток. Поэтому блокаторы калиевых и натриевых каналов являются основными препаратами, используемыми при данном виде аритмий [44].

#### 5.6. Недостатки и достоинства “Сицилианского гамбита”

Несомненные преимущества “Сицилианского гамбита” заключаются в том, что в нем отражены сложные связи между патофизиологическими механизмами аритмий и механизмами действия антиаритмических препаратов. Он представляет комплексную информацию о многосторонних механизмах действия существующих антиаритмических препаратов. Кроме того, “Сицилианский гамбит” позволяет включать любую новую информацию, касающуюся нарушения ритма сердца и действия антиаритмических препаратов. К недостаткам можно отнести отсутствие прямой клинической направленности, сложность восприятия, а также отсутствие учета антиаритмического эффекта некоторых препаратов, влияющих на центральную нервную систему [5]. С помощью “Сицилианского гамбита” нельзя получить простого и однозначного решения при выборе антиаритмического препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск антиаритмических средств начал более столетия назад К. Wenckebach в 1914 г. Однако и в настоящее время врачи не имеют достаточного количества высокоэффективных и безопасных препаратов. Кроме того, подбор адекватной эффективной антиаритмической терапии до настоящего времени сопряжен с определенными трудностями и зачастую проводится эмпирическим путем. Несомненно, важной задачей остается разработка адекватной классификации антиаритмических средств с точки зрения патофизиологических

механизмов возникновения аритмии и механизмов действия антиаритмических препаратов.

Кроме того, очевидна необходимость включения в классификацию антиаритмических средств модуляторов ионных насосов в виде отдельной группы [2]. В нее могут быть включены сердечные гликозиды, а также препараты солей калия и магния и соединения, представляющие собой энергоемкие субстраты. Данная группа может состоять из следующих препаратов:

ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы (сердечные гликозиды);

активаторы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы (соли калия и магния);

активаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (креатинфосфат).

Группу средств, влияющих на рецепторы, необходимо дополнить  $\beta$ -адреномimetиками (изадрин), стимуляторами пуриновых рецепторов (аденозин, АТФ) и блокаторами  $\text{m}_2$ -холинорецепторов (атропин). Несомненный интерес вызывают вещества, проявляющие мембранопротекторные свойства [4]. Механизм антиаритмического действия подобных препаратов связан с подавлением проницаемости мембраны кардиомиоцитов для  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , что приводит к понижению внутриклеточных концентраций этих ионов. Подобный эффект установлен для магниевой и калиевой солей глюконовой кислоты [4]. Продукты перекислого окисления липидов способны увеличивать проницаемость мембран кардиомиоцитов для различных ионов, что снижает эффективность антиаритмических препаратов, блокирующих ионные каналы. Использование мембранопротекторов позволит повысить эффективность антиаритмических препаратов, влияющих на ионные каналы. Также их можно рассматривать как самостоятельную группу соединений, обладающих антиаритмическим действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Ф. Егоров, Л. А. Лещинский, А. В. Недоступ, Е. Е. Тюлькина, *Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века*, Санкт-Петербург, Ижевск, Москва (1998), сс. 26 – 28, 219 – 220.
2. Т. Н. Липницкий, В. А. Козловский, *Рос. кардиол. ж.*, **6**(68), 88 – 90 (2007).
3. Е. Б. Майков, С. Ф. Соколов, С. П. Голицын и др., *Кардиол. вестник*, **5**(1), 21 – 32 (2010).
4. В. М. Мороз, Т. Н. Липницкий, В. А. Козловский, *Рос. кардиол. ж.*, **2**(40), 72 – 76 (2003).
5. В. А. Сулимов, *Тер. архив*, **8**, 67 – 74 (1999).
6. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, Изд. группа “ГЭОТАР-Медиа”, Москва (2010), сс. 292 – 311.
7. M. F. Adnsdorf, *J. Clin. Pharmacol.*, **29**(5), 395 – 404 (1989).
8. S. M. Al-Khatib, N. M. Allen LaPointe, R. Chatterjee, et al., *Ann. Intern. Med.*, **160**(11), 760 – 773 (2014).
9. J. L. Anderson, *Am. J. Cardiol.*, **65**(4), 36B – 42B (1990).
10. G. K. Andrikopoulos, S. Pastromas, S. Tzeis, *World J. Cardiol.*, **26**(2), 76 – 85 (2015).
11. E. P. Anyukhovskiy, M. R. Rosen, *J. Cardiolvas. Pharmacol.*, **24**(3), 411 – 419 (1994).
12. J. E. Ban, H. C. Park, J. S. Park, et al., *Europace*, **15**(5), 735 – 741 (2013).
13. H. S. Bazett, *Heart*, **7**, 353 – 367 (1920).



14. T. M. Beckermann, K. McLeod, V. Murday, et al., *Heart Rhythm*, **11**(8), 1446 – 1453 (2014).
15. P. Brugada, A. Bayes de Luna, J. Cosin, F. Navarro Lopez, *Sudden cardiac death*, Kluwer Academic Publishers, Boston (1990).
16. A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina, et al., *Eur. Heart J.*, **33**(21), 2719 – 2747 (2012).
17. I. J. Campbell, *Cardiovasc. Res.*, **17**(6), 344 – 352 (1983).
18. P. L. Carballeira, M. W. Deyell, D. S. Frankel, et al., *Heart Rhythm*, **11**(2), 299 – 306 (2014).
19. W. Chen, W. Chen, C. Chen, et al., *Medicine*, **94**(19), e849 (2015).
20. S. C. Choisy, H. Cheng, C. H. Orchard, et al., *Physiol. Reports*, **3**(11), e12633, 1 – 18 (2015).
21. A. Di Pino, E. Caruso, L. Costanzo, et al., *Heart Rhythm*, **11**(8), 1480 – 1483 (2014).
22. J. P. Ferreira, M. Santos, *Int. J. Mol. Sci.*, **16**(2), 3133 – 3147 (2015).
23. L. Gaztañaga, F. E. Marchlinski, B. P. Betensky, *Rev. Esp. Cardiol.*, **65**(2), 174 – 185 (2012).
24. A. M. Gillis, A. Verma, M. Talajic, et al., *Can. J. Cardiol.*, **27**(1), 47 – 59 (2011).
25. G. A. Gintant, *Circ. Res.*, **78**(1), 26 – 37 (1996).
26. R. Gopinathannair, S. P. Etheridge, F. E. Marchlinski, et al., *J. Am. Cardiol.*, **66**(15), 1714 – 1728 (2015).
27. D. C. Harrison, R. A. Winkle, M. Sami, J. W. Mason, *Cardiac Arrhythmias, a Decade of Progress*, Boston (1981), pp. 315 – 330.
28. B. F. Hoffman, K. H. Dangman, *Normal and Abnormal Condition in the Heart*, Mount Kisco, New York (1982), pp. 429 – 448.
29. H. S. Hwang, C. Hasdemir, D. Laver, et al., *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, **4**(2), 128 – 135 (2011).
30. N. J. Johnson, V. R. Rosen, *Cardiac Arrhythmias: Where to go from here*, P. Brugada, H. J. Wellens., Mount Kisco (eds.), New-York (1987), pp. 129 – 145.
31. K. T. Kang, J. E. Potts, A. E. Radbill, et al., *Heart Rhythm*, **11**(8), 1426 – 1432 (2014).
32. M. Kawamura, N. Badhwar, V. Vedantham, et al., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **25**(7), 756 – 762 (2014).
33. D. Kim, T. Shinohara, B. Joung, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **56**(10), 805 – 812 (2010).
34. W. Kobinger, C. Lille, *Alinidine. New Drugs Annual: Cardiovascular drugs.*, Raven Press, New York (1984), v. 2, pp. 193 – 210.
35. E. G. Lakatta, V. A. Maltsev and Vinogradova, *Circ. Res.*, **106**(4), 659 – 673 (2010).
36. K. S. Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**(1), 99 – 108 (1992).
37. L. Marger, P. Mesirca, J. Alig, et al., *Channels (Austin)*, **5**(3), 241 – 250 (2011).
38. L. Marger, P. Mesirca, J. Alig, et al., *Channels (Austin)*, **5**(3), 251 – 261 (2011).
39. J. Morganroth, A. S. Perelman, W. B. Dunkman, et al., *Am. Heart J.*, **98**(5), 621 – 628 (1979).
40. S. M. Pogwizd, P. B. Corr, *Circ Res.*, **66**(3), 672 – 695 (1990).
41. C. Pott, D. G. Decherer, F. Reinke, et al., *Europace*, **13**(6), 897 – 901 (2011).
42. D. M. Roden, *J. Am. Cardiol.*, **72**(6), 44B – 49B (1993).
43. B. Sakmann, A. Noma, W. Trautwein, *Nature*, **303**(5914), 250 – 253 (1983).
44. B. N. Singh, S. J. Connolly, H. J. Crijns, et al., *New Engl. J. Med.*, **357**(10), 987 – 999 (2007).
45. L. M. Taran, N. Szilagyi. *Am. Heart J.*, **33**(1), 14 – 26 (1947).
46. Task Force on Cardiac Death of the European Society of Cardiology, *Eur. Heart J.*, **22**(16), 1374 – 1450 (2001).
47. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial I (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction, *New Engl. J. Med.*, **321**(6), 406 – 412 (1989).
48. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial II (CAST) Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction, *New Engl. J. Med.*, **327**(4), 227 – 233 (1992).
49. The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms, *Circulation*, **84**(4), 1831 – 1851 (1991).
50. C. Van der Werf, P. J. Kannankeril, F. Sacher, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **57**(22), 2244 – 2254 (2011).
51. I. C. Van Gelder, H. F. Groenveld, H. J. Crijns, et al., *New Engl. J. Med.*, **362**(15), 1363 – 1373 (2010).
52. E. M. Vaughan Williams, *Classification of antiarrhythmic actions. Handbook of experimental pharmacology. Antiarrhythmic drugs*, Springer Verlag, Heilderberg (1989), v. 89, pp. 45 – 62.
53. H. Watanabe, C. Van der Werf, F. Roses-Noguer, et al., *Heart Rhythm*, **10**(4), 542 – 547 (2013).
54. A. L. Wit, M. R. Rosen, *Afterdepolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. The Heart and Cardiovascular System. Scientific Foundations*, Raven Press, New York (1991), pp. 2113 – 2163.
55. M. Yokokawa, H. M. Kim, E. Good, et al., *Heart Rhythm*, **9**(9), 1460 – 1464 (2012).
56. Q. Zhang, V. Timofeyev, H. Qiu, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **50**(1), 194 – 202 (2011).

Поступила 15.03.16

## CLASSIFICATION AND PRINCIPLES OF ACTION OF ANTIARRHYTHMIC AGENTS

E. P. Popova and V. P. Fisenko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2/4, Moscow, 119991 Russia

Data on the pathophysiological mechanisms of arrhythmias and the electrophysiological mechanisms of antiarrhythmic drug action are reviewed. Development of the classification of antiarrhythmic drugs is analyzed.

**Keywords:** arrhythmia; classification of antiarrhythmic drugs; electrophysiological mechanisms of action.