

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ СЕРЦЯ*

Володимир Бобров, Олег Жарінов
Український НДІ кардіології ім. М. Стражеска,
Київська медична академія післядипломної освіти, м. Київ

Еволюція сучасної антиаритмічної терапії

Класифікація V. Williams

Запропонована майже три десятиліття тому класифікація Vaughan Williams (табл. 2) базується на електрофізіологічних особливостях впливу ААЗ на ізольований препарат незміненої серцевої тканини. Згідно з нею, розрізняють блокатори натрієвих каналів і бета-адренорецепторів, препарати, які збільшують тривалість реполяризації, і антагоністи кальцію. Серед блокаторів натрієвих каналів виділені ті, що подовжують, вкорочують потенціал дії клітин серцевого м'яза і не впливають на нього.

Класифікація V. Williams поширена дотепер. Передусім це можна пояснити зручною для лікарів систематизацією ААЗ за переважними електрофізіологічними механізмами дії. Як окремі класи ААЗ було виділено бета-адреноблокатори (2-й клас) і антагоністи кальцію з підгруп верапамілу і дилтіазему (4-й клас). Суттєвим кроком у пізнанні механізмів антиаритмічної дії препаратів було виокремлення у 1-му класі 1А, 1В і 1С підкласів залежно від впливу блокаторів натрієвих каналів на потенціал дії клітин серцевого м'яза. Логічно й те, що аміодарон (3 клас) зайняв особливе місце майже єдиного на той час препарату, що подовжував реполяризацію.

Користуючись класифікацією V. Williams, можна емпірично передбачати вплив антиаритмічних препаратів на частоту серцевих скорочень (ЧСС), тривалість інтервалів PR, QRS і QT, ймовірність побічних ефектів, оцінювати можливість поєднання ААЗ. Зокрема, бета-адреноблокатори, аміодарон і антагоністи кальцію гальмують АВ проведення імпульсів. ААЗ підкласу 1С мають найвираженіший блокуючий вплив на внутрішньошлуночкову провідність. Аміодарон, соталол і препарати підкласу 1А подовжують інтервал QT, а препарати підкласу 1В і бета-адреноблокатори зменшують його тривалість. Природно, що таке прогнозування корисне для добору та клінічної оцінки ефективності антиаритмічної терапії.

Але не можна не вказати на очевидні недоліки класифікації V. Williams. Вона є своєрідним "гібридом", оскільки класи 1 і 4 є блокаторами іонних каналів, клас 2 – блокатори рецепторів, а клас 3 характеризується змінами електрофізіологічних параметрів. Крім того, ця класифікація надто спрощує механізми антиаритмічної дії. Є чимало ААЗ, які поєднують властивості різних класів. Зокрема, препарат підкласу 1С пропafenон має здатність блокувати бета-адренорецептори. Досі точно не з'ясовані і породжують багато суперечок механізми впливу етmozину, алапініну, а останнім часом – цибензоліну. Особливості аритмогенної дії флекаїніду та енкаїніду не можна автоматично перенести на всі інші препарати підкласу 1С. Соталол, який спочатку частіше включали до класу бета-адреноблокаторів, виявив виражену здатність подовжувати реполяризацію кардіоміоцитів; ці ж особливості характерні для блокатора кальцієвих каналів бепридилу. Врешті-решт аміодарон є унікальним препаратом, який не лише подовжує реполяризацію, а й поєднує властивості усіх чотирьох класів антиаритміків. У класифікації V. Williams не знайшлося місця для низки інших засобів з доведеною антиаритмічною дією: препаратів калію і магнію,

* Закінчення, початок у липневому числі журналу

аденозинтрифосфату, дигоксину. Вона не враховує також те, що антиаритмічний (а відтак і потенційний аритмогенний) вплив ААЗ на здорові та уражені кардіоміоцити відрізняється.

Таблиця 2.

Класифікація антиаритмічних препаратів за V. Williams з доповненнями БЕТА. Singh і D. Harrison [1970, 1972, 1981]

Клас	Механізм дії	Препарати
1-й	Мембраностабілізуючі, блокатори натрієвих каналів	
1А	Помірно сповільнюють вхід іонів Na ⁺ в клітини (фаза 0 потенціалу дії), значно подовжують (за рахунок фази 3) потенціал дії і тривалість реполяризації	Хінідин (кінілентин), прокаїнамід (новокаїнамід), дизопірамід (ритмілен, норпейс), аймалін (гілуритмал), праймалін (нео-гілуритмал), іміпрамін, пірменол, цибензолін
1В	Слабо впливають на вхід Na ⁺ іонів, вкорочують тривалість реполяризації і потенціал дії	Лідокаїн, тримекаїн, мексилетин (мекситил), токаїнід, дифенілгідантоїн (фенітоїн, дифенін, дилантин)
1С	Значно пригнічують вхід іонів Na ⁺ , але майже не впливають на період реполяризації і тривалість потенціалу дії	Флекаїнід, енкаїнід, морицизин (етмозин), етацизин, алапінін, пропафенон (ритмонорм)
2-й	Блокатори бета-адренергічних рецепторів	Пропранолол (анаприлін, обзидан), надолол (коргард), есмолол, атенолол (тенормін), метопролол (беталок, спесикор), биспролол (конкор)
3-й	Подовжують реполяризацію і потенціал дії (блокатори калієвих каналів)	Аміодарон (кордарон), бретиліум (орнід), соталол (гілукор), сематилід, ібутилід, азимілід, дофетилід, нібентан
4-й	Блокатори кальцієвих каналів	Верапаміл (фіноптин, ізоптин), галопаміл (прокорум), дилтіазем (реталзем, дилзем, кардил), бепридил (кордіум)

Дослідження CAST

Принципи застосування ААЗ суттєво змінилися після “Дослідження подолання аритмій серця” (CAST, 1989). Фундаментальною основою планування і виконання цього дослідження була “ектопічна гіпотеза”, яка дуже довго визначала стратегію антиаритмічної терапії. Згідно з цією гіпотезою, передчасне шлуночкове скорочення (ПШС) починає пароксизм ШТ або ФШ, а усунення ПШС дає змогу запобігти раптовій смерті внаслідок зникнення провокуючого фактору. Ця концепція з’явилася внаслідок того, що пригнічення ПШС при ІМ шляхом введення лідокаїну або прокаїнаміду асоціюється із зменшенням частоти розвитку ФШ. Відтак наявність ПШС стали розглядати як самостійний фактор ризику раптової серцевої смерті, принаймні протягом двох років після ІМ.

Дослідження CAST мало за мету перевірити істинність гіпотези пригнічення ПШС. Основною умовою до рандомізації було порівняння ефекту ААЗ з дією плацебо. CAST було багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням. Оцінювали ефекти ААЗ (флекаїнід, енкаїнід, морицизин) у пацієнтів з нещодавно перенесеним ІМ, в яких виникла безсимптомна або малосимптомна

шлуночкова аритмія. Смертність у групі хворих, які отримували флекаїнід або енкаїнід, достовірно зростала порівняно з групою плацебо. У дослідженні CAST-II встановили збільшення смертності у перші 14 діб застосування морицизину у хворих на ІМ. Результати дослідження CAST приголомшили кардіологів, оскільки за свідчили, що звичайна практика усунення безсимптомних аритмій з допомогою ААЗ 1-го класу не має сенсу, а в певних випадках може мати негативні наслідки. Було доведено також, що пригнічення ПШС під впливом ААЗ не виключає можливості пізнішого розвитку фатальних аритмогенних ускладнень терапії.

Звичайно, підсумки дослідження CAST не можна автоматично перенести на інші ААЗ або інші клінічні ситуації. Втім, мета-аналіз результатів рандомізованих досліджень свідчив про негативний ефект переважної більшості ААЗ 1-го класу, які застосовували для пригнічення ПШС у хворих після перенесеного ІМ. Традиційним засобом запобігання пароксизмам МА довго був хінідин. Але хоча його антиаритмічна ефективність є задовільною, за результатами мета-аналізу вірогідність смерті від усіх причин протягом одного року на фоні лікування хінідином зростала втричі. Відтак цей препарат, залишаючись одним із засобів вибору для припинення пароксизмів МА, дедалі рідше використовується для тривалого утримання синусового ритму. У дослідженні SPAF у пацієнтів з серцевою недостатністю і пароксизмальною МА, які отримували ААЗ класів 1А і 1С, частота раптової аритмічної смерті була достовірно більшою порівняно з тими, які не отримували антиаритмічних ліків.

“Сицилійський гамбіт”

У 70—80-ті роки відбувся значний поступ у розумінні електрофізіології ПРС. В експериментальних дослідженнях було отримано інформацію про об'єкти дії антиаритмічних препаратів: канали мембрани кардіоміоцитів, іонні насоси, автономні рецептори, а також можливі вторинні месенджери, які з'єднують рецептори з мембранами і внутрішньоклітинними “точками прикладення”. Поглибилося розуміння функціональних маркерів впливу препаратів: рефрактерності, провідності, “залежності від застосування”, біодоступності. Але найпотужнішим поштовхом для створення нової концепції лікування аритмій стали підсумки дослідження CAST. Вони засвідчили необхідність перегляду класифікації антиаритмічних засобів, показань до їх застосування у деяких категорій хворих і принципів оцінки ефективності антиаритмічної терапії. Певною мірою на поставлені запитання спробували відповісти провідні європейські спеціалісти – члени Робочої групи з аритмій Європейського товариства кардіологів, які наприкінці 1991 р. опублікували “Сицилійський гамбіт”. У назві нової класифікації антиаритміків було відображено місце зустрічі провідних аритмологів та аналогічно з грою в шахи – новизну запропонованого підходу, сподівання на те, що це дебют, який знайде логічне продовження.

Перш за все автори “Сицилійського гамбіту” підбили своєрідний підсумок нових уявлень про електрофізіологічні аспекти впливу антиаритміків. Вони звернули увагу на те, що реалізація ефекту антиаритмічних засобів передбачає, по-перше, гальмування провідності в іонних каналах і спеціалізованих відділах провідної системи серця і, по-друге, зростання рефрактерності окремих ділянок міокарда. Швидкість взаємодії препарату з мембранними каналами кардіоміоцитів, залежність антиаритмічної дії від ЧСС (“залежність від застосування”) та співвідношення впливу препаратів різних груп на функцію проведення імпульсів і рефрактерність серцевого м'яза мають певні особливості, які визначають не лише успіх подолання порушень ритму, а й ризик аритмогенної дії.

За особливостями фармакокінетики, а саме швидкістю взаємодії з каналами мембран, антиаритмічні препарати було поділено на “швидкі”, “повільні” і “проміжні”. Загалом ефективність усіх ААЗ 1-го класу зростає із збільшенням ЧСС і залежить від активації іонних каналів. “Швидкі” ААЗ (підклас 1В за V. Williams) є ефективними лише при вираженій тахікардії, оскільки при нормальній ЧСС до закінчення діастолі препарат встигає вийти з переважної більшості натрієвих каналів. Водночас “повільні” (переважно 1С) і “проміжні” (переважно 1А) ААЗ дають змогу подолати аритмії при будь-якій ЧСС. Кількість блокованих натрієвих каналів при терапії антиаритміками класу 1С на початку і наприкінці діастолі майже не відрізняється.

Використовуючи новий підхід, автори “гамбіту” прагнули подолати недоліки класифікації V. Williams стосовно механізмів дії ААЗ. Нова класифікація ґрунтується на розгорнутому підході (табл. 3), і кожен препарат розглядається окремо. Крім характеру впливу препаратів *in vitro* на іонні канали, насоси і автономні рецептори (ліва частина таблиці), в “Сицилійському гамбіті” було описано клінічні аспекти, а саме зміни *in vivo* функціонального стану лівого шлуночка, ЧСС, параметрів ЕКГ, а також екстракардіальні побічні ефекти (права частина таблиці). Відтак “гамбіт” характеризує цілий спектр електрофізіологічної і клінічної дії антиаритмічних медикаментів. Таблиця може бути легко доповнена новими ліками або новою інформацією про механізми дії наявних ААЗ. Вичерпність і гнучкість – безперечні переваги нової системи класифікації ААЗ.

Ця таблиця систематизує механізми впливу антиаритмічних засобів (ААЗ) на мембранні канали, рецептори та іонні насоси в серці, а також на ЕКГ, частоту серцевих скорочень (ЧСС) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), вірогідність екстракардіальних побічних впливів. Більшість із цих препаратів вже визнано як ефективні антиаритміки, деякі ще не отримали дозволу на практичне використання, а окремі вже не застосовуються. У таблиці не подано інформацію про особливості аритмогенної дії ААЗ; за певних умов усі ААЗ можуть викликати аґравацію аритмії. Зважаючи на це, запропонована таблиця повинна застосовуватися обережно. Стосовно клінічних та ЕКГ-впливів, доступна інформація є настільки суперечливою, що в таблиці не можна уникнути певної суб’єктивності. Тому використані символи не можна розглядати як абсолютні. Слід зауважити, що наведені клінічні дані отримані у хворих, які до призначення препарату мали збережену функцію лівого шлуночка.

У таблиці описано дію ААЗ на натрієві, кальцієві, калієві та Іf канали. Натрієві канали поділено на 3 групи залежно від періоду їх деблокування: Ш – швидкі (< 300 мс), С – середні (200–1500 мс) і П – повільні (> 1500 мс). Цей параметр дає змогу оцінити “залежність від застосування” і передбачати вірогідність того, що препарат зменшить швидкість проведення імпульсів через нормальні натрій-залежні тканини серця, викликаючи блокаду ніжки або проаритмію. Ймовірно, з клінічної точки зору, період деблокування є суттєвим фактором розвитку блокади. Розрізняють блокаду каналів в активованому (А) та інактивованому (І) стані.

Показано взаємодію ААЗ з рецепторами (альфа- і бета-адренергічними, М2-мускариновими і Р-пуринергічними), а також вплив речовин на Na/K-АТФ-азу. Символом ‘■’ позначена двофазна дія бретиліуму в стимулюванні альфа- і бета-рецепторів, а символом ‘□’ – прямий або непрямий стимулюючий вплив.

Порожні клітини в таблиці свідчать про відсутність ефекту ліків, а знаки запитання (?) – на невизначеність характеру їх дії.

Стрілками показано спрямованість клінічного та ЕКГ-впливу без диференціювання слабких і сильних впливів. Усі зазначені ефекти можна спостерігати при те-

Таблиця 3.
Ефекти антиаритмічних препаратів: “Сицилійський гамбіт”

Препарат	Канали						Рецептори				Насос	Клінічні ефекти			PR	QRS	JT
	Na			Ca	K	I ^r	α	β	M ²	P	Na/K АТФаза	ФВ ЛШ	ЧСС	Екстра кард.			
	Ш	С	П														
Лідокаїн	○											→	→	⊙			↓
Мексилетин	○											→	→	⊙			↓
Токаїнід	○											→	→	●			↓
Морицизин	I											↓	→	○		↑	
Прокаїнамід		A			⊙							↓	→	●	↑	↑	↑
Дизопірамід		A			⊙			○				↓	→	⊙	↑↓	↑	↑
Хінідин		A			⊙		○	○				→	↑	⊙	↑↓	↑	↑
Пропафенон		A						⊙				↓	↓	○	↑	↑	
Флекаїнід			A		⊙							↓	→	○	↑	↑	
Енкаїнід			A									↓	→	○	↑	↑	
Бепридил	○			●	⊙									○			↑

Препарат	Канали						Рецептори				Насос	Клінічні ефекти					
	Na			Ca	K	I _T	α	β	M ₂	P	Na/K АТФаза	ФВ ЛШ	ЧСС	Екстра кард.	PR	QRS	JT
	Ш	С	П														
Верапаміл	○			●			⊙					↓		○	↑		
Дилтіазем				⊙								↓		○	↑		
Бретиліум					●		■	■				→		○			↑
Соталол					●			●						○	↑		↑
Аміодарон	○			○	●		⊙	⊙				→		●	↑		↑
Алінідин					⊙	●								●			
Надолол								●				↓	↓	○	↑		
Пропранолол	○							●				↓	↓	○	↑		
Атропін									●			→		⊙	↓		
Аденозин										□			↓	○	↑		
Диг'оксин										□	●	↑	↓	●	↑		↓

Примітки: Відносна потужність блокади: ○ – низька, ⊙ – помірна, ● – висока, ■ – агоніст/антагоніст, □ – агоніст;
 А – блокатор активованих каналів, І – блокатор інактивованих каналів.

рапевтичній концентрації ААЗ у сироватці крові. Побічних ефектів, що можуть з'явитися при надмірній концентрації ААЗ, не наведено.

Потенційні користь і ризик антиаритмічної терапії

У 1994 році провідні кардіологи світу підготували доповідь "Consensus", у якій підбили підсумок сучасного досвіду застосування ААЗ. Автори так охарактеризували найважливіші якості оптимального антиаритмічного препарату:

- ◆ лікування цим препаратом не збільшує ризику раптової смерті у хворих, які перенесли інфаркт міокарда;
- ◆ незначна кількість побічних ефектів;
- ◆ безпека тривалого застосування;
- ◆ низька вірогідність аритмогенної дії;
- ◆ незначна органна токсичність.

Парадоксально, але цим вимогам найкраще відповідають бета-адреноблокатори – препарати з відносно слабкою власне антиаритмічною дією, але водночас найбезпечніші засоби тривалого лікування хворих з ПРС.

Оскільки усунення хронічних ПРС антиаритмічними засобами може супроводжуватися кардіальними і екстракардіальними побічними ефектами, а в деяких випадках – зростанням ризику раптової смерті, призначення будь-якого ААЗ є відповідальним моментом для лікаря, який повинен зіставити очікувану користь терапії з можливим ризиком. Потенційні користь і ризик лікування, своєю чергою, залежать від кількох факторів: 1) властивостей самого ААЗ; 2) вираженості клінічних симптомів ПРС; 3) прогностичного значення порушення ритму; 4) важкості структурного ураження міокарда, дисфункції лівого шлуночка і серцевої недостатності.

Потенційна користь лікування аритмії ААЗ, як звичайно, пов'язана із зменшенням або усуненням аритмії і симптомів, спричинених ПРС. У хворих із надшлуночковими тахіаритміями з цього огляду ефективними можуть бути препарати усіх чотирьох класів за класифікацією V. Williams (табл. 2). Наприклад, при АВ вузловій реципрокній тахікардії засобами вибору можуть бути аденозин, верапаміл, бета-адреноблокатори, соталол, дигоксин, деякі препарати 1-го класу; при МА для сповільнення частоти скорочень шлуночків застосовують дигоксин, верапаміл, бета-адреноблокатори, аміодарон, а для припинення пароксизму – ААЗ 1-го класу й аміодарон. Натомість у пацієнтів з важким структурним ураженням серця (зокрема, постінфарктним кардіосклерозом) і пароксизмами ШТ запобігти виникненню життєво небезпечних ПРС і навіть поліпшити довготривалий прогност можуть лише бета-адреноблокатори, соталол і аміодарон, на відміну від ААЗ 1-го класу.

Бета-адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності (пропранолол, метопролол, атенолол, бісопролол) – визнані засоби вторинної профілактики гострого ІМ з відчутною протишемічною дією і здатністю запобігати раптовій серцевій смерті. Втім, власне антиаритмічна ефективність цих препаратів у прийнятих терапевтичних дозуваннях обмежена. За здатністю долати ПШС, у тому числі рефрактерні, незалежно від наявності структурного ураження серця, d,l-соталол переважає звичайні бета-адреноблокатори і принаймні не поступається ААЗ 1-го класу. Ефективність соталолу при клінічно виражених ШПР нерідко дає змогу долати резистентність до ААЗ 1-го класу. Зокрема, у багатоцентровому дослідженні ESVEM (1993) лише соталол, середня добова доза якого становила 382 мг на добу, зменшував ри-

зик клінічно вагомим пароксизмальних ШТ у хворих, які перенесли ІМ, на відміну від іміпраміну, прокаїнаміду, мексилетину, хінідину, пірменолу і пропафенону. При індивідуальному доборі терапії частота рецидивів ШПР зменшилася вдвічі. Ризик відновлення життєво небезпечної ШТ у хворих, яких лікували іншими ААЗ, порівняно з тими, які приймали соталол, був у два рази більшим.

У хворих із злоякісними ШПР безперечним препаратом першого вибору є аміодарон. При резистентних до лікування пароксизмах ШТ і ФШ ефективність аміодарону оцінюють у 60-70%. Аміодарон пригнічує ПШС і пароксизми нестійкої ШТ, у багатьох хворих зменшує частоту серцевого ритму під час пароксизмів і запобігає індукуванню стійкої ШТ. За даними мета-аналізу 13 найбільших досліджень із залученням 6553 пацієнтів (серед них останні – CAMIAT і EMIAT, 1997), при лікуванні аміодароном протягом двох років врятовано кожного з 13 хворих з клінічно важкою серцевою недостатністю і одного з 43 постінфарктних хворих з груп високого ризику, у яких зниження фракції викиду лівого шлуночка поєднувалося з частими ПШС. При цьому загальна смертність зменшилась на 13%, а аритмічна – на 29%. Відтак саме з аміодарону починають лікування злоякісних ШПР у хворих з важкою систолічною дисфункцією лівого шлуночка і серцевою недостатністю. У випадках резистентності до терапії є спроби поєднувати аміодарон з малими дозами бета-адреноблокаторів.

Потенційний ризик лікування ПРС має різноманітні прояви, що пов'язано не лише з кардіальними, а також із численними екстракардіальними побічними ефектами антиаритмічних медикаментів. До кардіальних побічних ефектів належать зростання кількості і формування ПРС вищої ґрадації (аритмогенна дія), негативна іотропна дія з виникненням або посиленням серцевої недостатності, вплив на провідну систему серця, а саме поява синоатріальної, атріовентрикулярної і внутрішньошлуночкової блокади, а також подовження інтервалу QT з небезпекою пірует-тахікардії.

Поява кардіальних побічних ефектів, як і ефективність терапії, значною мірою визначається важкістю структурного ураження серцевого м'яза, яке у хворих з пароксизмальними або хронічними тахіаритміями обов'язково уточнюють при ехокардіографічному дослідженні (табл. 4). Вірогідність аритмогенної дії ААЗ більша у хворих з дисфункцією лівого шлуночка, клінічними ознаками застійної серцевої недостатності, порушеннями обміну електролітів, подовженням інтервалу QT і вихідними злоякісними ШПР.

Аритмогенна дія – здатність окремих ААЗ посилювати вихідну аритмію, викликати нові ПРС або змінювати ступінь їх індукування. Чим більш виражені вихідні ПРС, тим більшою є вірогідність аґравації аритмії. У хворих, у яких до початку лікування при електрофізіологічному дослідженні провокуються пароксизми нестійкої ШТ, на фоні застосування ААЗ в середньому у 18% випадків індукуються пароксизми стійкої ШТ. А при фоневій дисфункції лівого шлуночка або супутній терапії диґіталісом і діуретиками, як і при подовженні інтервалу QT, ризик аритмогенної дії ліків зростає ще більше. Нагадаємо, що усунення ПШС при застосуванні ААЗ не виключає можливості їх аритмогенної дії. Зокрема, у дослідженні CAST, незважаючи на пригнічення ПШС у хворих, які отримували флекаїнід або енкаїнідом, частота раптової смерті зростала майже в 4 рази.

◆ Класичний приклад аритмогенної дії ліків – пірует-тахікардія (*torsades des pointes*) – поліморфна ШТ на фоні подовження інтервалу QT; найчастіше вона виникає при застосуванні препаратів класу 1А, соталолу і аміодарону.

◆ Інший тип аритмогенної дії виникає при застосуванні препаратів класів 1А або 1С. Виникає безперервна ШТ з дуже широкими хвилями, яка погано піддається

Таблиця 4.
 Ступені важкості структурного ураження серця та його потенційний вплив на ризик та ефективність антиаритмічної терапії
 (Reiffel J.A., Correia J., 1994)

Ступені	Характеристика ураження серця
I	Застійна серцева недостатність, важка систолічна дисфункція лівого шлуночка, виражена ішемія
II	Виражена гіпертрофія лівого шлуночка
III	Ураження міокарда без застійних феноменів або важкої систолічної дисфункції лівого шлуночка
IV	Мінімальна дисфункція лівого шлуночка, помірна гіпертрофія або перевантаження об'ємом без вираженої дилатації лівого шлуночка
V	Структурна патологія без впливу на шлуночок: пролапс мітрального клапана без регургітації або порушень реполяризації, додаткові атріовентрикулярні шляхи проведення, помірний мітральний стеноз

стандартним методам лікування, переривається лише на один-два синусових комплекси і може призвести до летального випадку.

◆ Розрізняють також транзиторну аритмогенну дію ліків, коли антиаритмічний препарат викликає ускладнення лише при супутній ішемії, на фоні змін гемодинаміки або порушень тону вегетативної нервової системи, які змінюють характер взаємодії між препаратом і пацієнтом.

◆ У дослідженні CAST спостерігали достовірне зростання летальності серед пацієнтів, які тривало отримували ААЗ. Вірогідна причина цього феномену – виникнення транзиторної ішемії ураженого міокарда на фоні дії антиаритмічного препарату.

Бета-адреноблокатори, аміодарон і соталол – найбезпечніші серед ААЗ з огляду на ризик аритмогенної дії. Водночас недоліками цих препаратів є те, що вони можуть погіршити процес утворення і проведення імпульсів, а також негативна інотропна дія. Відтак вони мають обмежене застосування при вихідній брадикардії, порушеннях синоатріальної та атріовентрикулярної провідності, аміодарон і соталол – при подовженні інтервалу QT, а бета-адреноблокатори і соталол – при клінічно вираженій серцевій недостатності у хворих із систолічною дисфункцією міокарда.

При надшлуночкових аритміях, особливо коли нема важкого структурного ураження серця, ризик аритмогенної дії відносно незначний. Відтак ширшою є сфера застосування ААЗ 1-го класу. Одними з найефективніших засобів припинення пароксизмів МА залишаються хінідин і новокаїнамід; визнані засоби підтримуючої терапії – пропафенон і дизопірамід. На думку R. Camrbetaell (1996), при надшлуночкових тахіаритміях пропафенон можна вважати одним з оптимальних ААЗ – так званих “препаратів першого вибору”. Це можна пояснити поєднанням у цього препарату властивостей підкласу 1С, які забезпечують потужну антиаритмічну дію, і бета-адреноблокаторів, що дає змогу запобігти аритмогенним ускладненням терапії.

Екстракардіальні побічні ефекти ААЗ меншою мірою, ніж кардіальні, залежать від ступеня ураження міокарда. Шлунково-кишкові розлади здебільшого виникають при лікуванні препаратами класу 1А (хінідин, прокаїнамід, аймалін) і 1В (мексиле-

тин). Дизопірамід і дифенілгідантоїн іноді викликають внутрішньопечінковий холестаза, гепатомегалію і жовтяницю. При терапії дифенілгідантоїном може спостерігатися також апластична анемія, хінідином – тромбоцитопенічна пурпура. Агранулоцитоз і гепатит є можливими наслідками лікування хінідином, прокаїнамідом, аміодароном. З холінолітичною дією антиаритмічних засобів класу 1А, зокрема, хінідину і дизопіраміду, пов'язують не лише тахікардію, а й досить поширене виникнення порушень зору, затримки сечовиділення, сухості в роті. Препарати класу 1В спричиняють побічні ефекти з боку центральної нервової системи, що пов'язано з їх властивостями місцевих анестетиків. ААЗ класу 1С і антагоністи кальцію відносно малотоксичні з огляду на екстракардіальні побічні ефекти.

Серед можливих негативних аспектів лікування бета-адреноблокаторами – загальна слабкість, бронхоспазм, розлади периферичного кровообігу, порушення ліпідного та вуглеводного обміну, маскування симптомів гіпоглікемії при інсулінозалежному цукровому діабеті, імпотенція. Оскільки d/l-соталол за бета-блокуючою здатністю принаймні в три рази поступається пропранололу, побічні ефекти соталолу, зумовлені пригніченням бета-адренорецепторів, менш виражені.

Досить різноманітними є екстракардіальні побічні ефекти аміодарону. Якщо його доза при тривалому лікуванні перевищує 400 мг, зростає вірогідність небезпечного для життя пневмофіброзу. Втім, згідно з опублікованим у 1997 році метааналізом, навіть добре переносимі малі дози аміодарону (менше 400 мг на добу протягом року) зумовлюють зростання вірогідності дисфункції щитовидної залози, неврологічних, шкірних, очних побічних ефектів і брадикардії, а також певне збільшення ризику токсичного ураження легень. Ось чому аміодарон є засобом першого вибору лише у найважчих хворих з ПРС, особливо при рефрактерній до лікування пароксизмальній МА і при злякисних ШПР на фоні серцевої недостатності, тоді як у більшості випадків з аміодарону тривале лікування не починають, розглядаючи цей препарат як засіб резерву при неефективності інших ліків і неможливості застосування радикальних немедикаментозних засобів корекції ПРС.

Прагнення уникнути побічних ефектів аміодарону і d,l-соталолу, значною мірою зумовлених блокадою бета-адренорецепторів, а також думка про можливість ототожнення їх антиаритмічної і антифібриляторної дії з блокадою калієвих каналів і подовженням реполяризації призвели в 90-х роках до появи і розвитку нового напрямку антиаритмічної терапії. Ця концепція пов'язана з розробкою “справжніх” ААЗ 3-го класу, до яких належать d-соталол, дофетилід, ібутилід, сематилід, азимілід, нібентан тощо. Ці ліки позбавлені багатьох кардіальних і екстракардіальних побічних ефектів, які характерні для засобів з бета-блокуючим компонентом дії, а також деяких специфічних для аміодарону небажаних екстракардіальних впливів і характеризуються високою антиаритмічною ефективністю. Наприклад, ібутилід виявився при попередніх клінічних випробуваннях одним з найефективніших засобів припинення пароксизмів тріпотіння передсердь. D-соталол, який також подовжує потенціал дії кардіоміоцитів і не блокує бета-адренорецепторів, запобігає індукуванню ШТ під час внутрішньосерцевого електрофізіологічного дослідження більш ніж у 30% хворих, у тому числі з важкими структурними ураженнями міокарда і злякисними ШТ. Проте вже в першому багатоцентровому рандомізованому дослідженні SWORD (1996) було встановлено достовірне зростання загальної смертності у хворих після ІМ з низькою фракцією викиду і серцевою недостатністю, яким призначали d-соталол: з 3119 хворих померли 71 (4,6%), а при застосуванні плацебо – 42 (2,7%).

Недоліки ААЗ 3-го класу пояснюють зворотною “залежністю від застосування”, тобто подовженням потенціалу дії при брадикардії і слабким впливом на нього при

тахікардії. Ось чому при тахікардії вони менше запобігають аритміям за механізмом повторного входу збудження, а при брадикардії можуть сприяти появі ранніх постдеполяризацій і формуванню пірует-тахікардії. Дотепер жоден із “справжніх” ААЗ 3-го класу не впроваджений у клінічну практику. Цей напрямок лікування ПРС оцінюють у низці нових багатоцентрих досліджень, особливістю яких є ретельніший добір хворих з очікуваною найбільшою користю терапії і найменшим ризиком аритмогенної дії.

Отже, з огляду на співвідношення антиаритмічної ефективності і ризику, оптимальними засобами лікування шлуночкових і багатьох надшлуночкових тахіаритмій є бета-адреноблокатори, соталол і аміодарон. Причому, зважаючи на відносно слабку власне антиаритмічну активність бета-адреноблокаторів, вони передусім є засобами вторинної профілактики у постінфарктних хворих. Тоді як аміодарон, з урахуванням суттєвого ризику екстракардіальних побічних ефектів, – засобом лікування найважчих пацієнтів із злякисними ШПР і пароксизмальною МА, зокрема на тлі систолічної дисфункції міокарда і серцевої недостатності. Соталол є препаратом вибору для тривалого запобігання клінічно вагомим шлуночковим і надшлуночковим аритміям у хворих з хронічною ІХС, постінфарктним кардіосклерозом і артеріальною гіпертонією при збереженій скоротливій здатності лівого шлуночка. Основна сфера застосування ААЗ 1-го класу – припинення пароксизмів та запобігання надшлуночковим тахіаритміям у хворих без важкого структурного ураження серця.

Перспективні методи нефармакологічної корекції аритмій серця

Застосування постійного електричного струму для планової або ургентної кардіоверсії при ПРС протягом останніх майже 30 років стало випробуваним клінічним методом лікування тахіаритмій. За винятком випадків, коли кардіоверсію здійснюють за ургентними показаннями, перед її виконанням слід усунути глікозидну інтоксикацію і скоригувати електролітні порушення. Синхронізація розряду з найвищою частиною зубця R дає змогу запобігти запуску ФШ. Винятки – сама ФШ або ШТ з дуже широкими комплексами QRS, де синхронізація неможлива, а також тахікардія, що супроводжується колапсом, коли здійснюють асинхронну електричну дефібриляцію. Ускладнення цієї процедури виникають відносно рідко. Як звичайно, внаслідок пошкодження скелетних м'язів у крові зростає рівень креатинінази. Застосування електродів передньо-задньої локалізації забезпечує ефективнішу деполяризацію всього серця порівняно з тими випадками, коли обидва електроди розміщують на передній стінці грудної клітки.

Перший автоматичний внутрішній кардіовертер-дефібрилятор (АВКД) був імплантований М. Mirowsky et al. у 1980 році. Цей пристрій складається з двох компонентів: генератора імпульсів та системи відведень для виявлення аритмії і доставки імпульсів струму. Сучасні системи використовують серцевий ритм як первинний параметр, що свідчить про наявність аритмії. Якщо частота ритму перевищує задану величину і за відповідним алгоритмом діагностується аритмія, АВКД дає електричний розряд. При його неефективності додатково виникають ще чотири розряди.

Хоча сучасні АВКД надзвичайно ефективно запобігають раптовій аритмічній смерті, вони мають низку недоліків. Зокрема, ці пристрої не можуть достатньо точно диференціювати шлуночкові тахікардії від надшлуночкових і можуть спрацювати тоді, коли частота синусової або надшлуночкової тахікардії перевищує встановлений поріг. Навіть у тому випадку, коли тахікардія є нестійкою і припиняється

спонтанно, дефібрилятор може дати розряд. Нині з'являються нові технології АВКД, оснащені більш надійними алгоритмами виявлення ПРС, з можливістю антитакікардійної надчастої стимуляції та нав'язування ритму. Інший недолік цих приладів – необхідність торакотомії для епікардіального розміщення електродів. Втім, останнім часом з'явилися системи, які застосовують підшкірні та трансвенозні електроди.

Прийняті нині покази для імплантації АВКД включають осіб, які вижили після зупинки серця, викликані ШТ або ФШ; тих, у кого життєво небезпечна аритмія не індукується в лабораторії або рефрактерна до фармакологічного лікування, а також у пацієнтів з пароксизмальною стійкою ШТ, резистентною до фармакотерапії. Імплантація АВКД не показана при ШТ або ФШ, які виникли у перші дві доби після гострого ІМ або внаслідок причин, які піддаються корекції, наприклад гіпокаліємії або ішемії.

Методи аневризмектомії та ендокардіальної резекції також виявилися досить ефективними для усунення аритмогенного фокуса ШТ, особливо в осіб з ішемічною кардіоміопатією. Але внаслідок фонові дисфункції лівого шлуночка або серцевої недостатності операційна летальність, пов'язана з цими втручаннями, залишається високою, і тому в розвинутих країнах перевагу надають імплантації АВКД.

На жаль, висока вартість АВКД (15-20 тисяч доларів США) не дає можливості швидко розвинути цей ефективний метод лікування зловиясних ПРС в Україні. Натомість в електрофізіологічних лабораторіях кількох міст України (Київ, Одеса, Дніпропетровськ, Херсон та ін.) останнім часом впроваджують інший метод радикального лікування ПРС – процедуру радіочастотної катетерної абляції. Додаткові шляхи проведення імпульсів, деструкцію яких раніше здійснювали шляхом хірургічного втручання, нині перетинають з допомогою катетера. Рефрактерні до антиаритмічного лікування передсердні тахіаритмії піддають контролю шляхом модифікації АВ проведення імпульсів або деструкції АВ вузла з імплантацією постійного стимулятора.

У межах АВ вузла є два шляхи: швидкого й повільного проведення імпульсів. Модифікація АВ сполучення – селективна деструкція одного з цих шляхів – дає змогу контролювати АВ вузлову тахікардію, яка реалізується за принципом повторного входу збудження, зберігаючи при цьому АВ проведення і уникаючи потреби імплантувати постійний стимулятор. Катетерний метод ефективний також при ШТ, особливо зумовлених повторним входом збудження у ніжці пучка Гіса або порушеннями у вихідному тракті правого шлуночка.

Серед аритмій, які трапляються в клінічній практиці, значна кількість вимагають тривалого, навіть пожиттєвого лікування. Черезшкірна радіочастотна катетерна абляція в руках досвідченого спеціаліста-електрофізіолога є безпечним та ефективним методом радикального лікування надшлуночкових тахікардій, які поєднуються з синдромом преекзитації, АВ вузлової тахікардії, а також певних форм монорморфних шлуночкових тахікардій. Перспективу має також застосування цього методу для модифікації АВ проведення при фібриляції передсердь.

Загалом, зважаючи на суттєвий ризик кардіальних і некардіальних ускладнень антиаритмічної терапії, а також високу вартість лікування багатьма ААЗ, впровадження засобів радикальної немедикаментозної корекції ПРС можна розглядати як провідний напрямок сучасної клінічної аритмології.