

30. Ho LY, Siu CW, Yue WS et al. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in Chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25 (5): 304–10.
31. Abdelbafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6 (1): 1–11.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361 (12): 1139–51.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365 (10): 883–91.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365 (11): 981–92.
35. Matsumoto M, Hori M, Tanabashi N et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial. *Hypertens Res* 2014; 37 (5): 457–62.
36. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45 (5): 1304–12.
37. Nagarakanti R, Connolly S, Brueckmann M et al. Benefits of Dabigatran versus Warfarin in Hypertensive Patients With Atrial Fibrillation: Results From The Re-Ly Trial. Abstract N 11087 at AHA Scientific sessions 2013; 16–20 Nov; Dallas; Abstract available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&cKey=03e02ca8-e8ef-4a74-bab2-80cbaeb12b43>
38. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakouska O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012; 43 (12): 3291–7.
39. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD003186.
40. Ge L, Niu G, Han X et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds. *Can J Neurol Sci* 2011; 38 (6): 863–8.
41. Jang SW, Rho TH, Kim DB et al. Optimal antithrombotic strategy in patients with atrial fibrillation after coronary stent implantation. *Korean Circ J* 2011; 41 (10): 578–82.
42. DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (5): 691–6.
43. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: ЮБМ Медика Рус, 2014.
44. Laupacis A, Boysen G, Connolly S et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
45. Arima H, Anderson C, Omai T et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012; 43 (6): 1675–7.
46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.

Вопросы безопасности антиаритмической терапии

А.В.Тарасов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Нарушения сердечного ритма в кардиологической практике встречаются часто и могут быть как первичным заболеванием проводящей системы сердца (например, пароксизмальные наджелудочковые реципрокные тахикардии), так и вторичным проявлением разных патологических состояний сердечно-сосудистой системы или других соматических заболеваний (например, желудочковые эктопии при миокардите или предсердные тахикардии при гипертиреозе) [1]. Несмотря на активное развитие разных методов инвазивного лечения нарушений ритма сердца – НРС (таких как катетерная радиочастотная или криобаллонная абляция), применение консервативной терапии антиаритмическими препаратами (ААП) остается основной и рутинной тактикой для купирования аритмий и профилактики ее рецидивов.

Считается, что НРС опосредованно одним или сочетанием нескольких механизмов развития аритмии: аномальным автоматизмом, микро- или макроиентри (обратным входом) и достаточно редким механизмом – триггерным (разные формы каналопатий) [2]. Все эти механизмы развиваются вследствие локального или генерализованного изменения сердечного потенциала действия (ПД), поэтому лекарственные средства (ЛС), оказывающие влияние на ПД и тем самым на НРС, будут определять сущность антиаритмического эффекта. Воздействие на ПД достигается за счет изменения состояния каналов, контролирующего поток ионов через мембраны сердечных клеток, поэтому в основе классификаций ААП лежит распределение ЛС с учетом их мембранного эффекта [3].

На сегодняшний день используют две основных классификации ААП – Vaughan–Williams, предложенную в 1971 г., и так называемый сицилианский гамбит (Sicilian Gambit), разработанный 20 лет спустя [2]. Но самую широкую популярность среди клиницистов приобрела классификация Vaughan–Williams, так как она группирует ААП по их основному механизму влияния на ПД в соответствии с локализацией связывания и блокирования каналов в мембранах сердечных клеток (табл. 1). Данная классификация облегчает использование ААП в соответствии с воздействием на основные электрофизиологические свойства сердечной ткани: автоматизм, скорость проведения и рефрактерность.

Однако есть ряд сложностей, связанных с использованием ААП в реальной клинической практике. С учетом данной классификации антиаритмические средства часто оказывают смешанное действие на сердечные клетки, так как в той или иной степени могут обладать свойствами разных классов, соответственно, препараты одной и той же группы могут проявлять себя различными электрофизиологическими эффектами. С другой стороны, воздействие одного и того же ААП на разные состояния миокарда с нормальным функционированием без органической патологии сердца или на миокард с патологическими нарушениями может приводить к противоположному эффекту и вызывать новые, порой опасные, аритмии, так называемые проаритмии, или другие гемодинамические осложнения.

Применение ААП всегда сопровождается, пусть даже в самой незначительной степени, риском возникновения побочных действий. Различают экстракардиаль-

ные или гемодинамические побочные эффекты, проаритмии и осложнения, вызванные взаимодействием лекарственных препаратов.

Наиболее часто встречаются разные экстракардиальные и гемодинамические побочные эффекты, которые не позволяют назначить адекватную терапевтическую дозу и тем самым добиться устойчивого антиаритмического эффекта, или больной отказывается от дальнейшего применения препарата, и суть лечебного процесса нарушается. Необходимо обсудить данные вопросы безопасности на примере часто назначаемых ААП: IA-класс – прокаинамид (новокаинамид), IC-класс – пропafenон, этацизин, аллапинин, III класс – амиодарон, соталол.

Прокаинамид (новокаинамид) – это ААП IA-класса, используется в клинической практике с 1951 г. в основном для купирования пароксизма фибрилляции предсердий. Основным часто встречаемым гемодинамическим эффектом – гипотония – развивается при внутривенном введении препарата и зависит напрямую от скорости инфузии. Данный эффект возникает из-за блокады α -адренергических рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию. Много экстракардиальных побочных эффектов происходит при назначении внутрь прокаинамида, и самыми серьезными являются агранулоцитоз и волчаночный синдром, последний развивается у 20% пациентов, получающих данный препарат, проявляется лихорадкой, артритом, сыпью и перикардитом (табл. 2). В последнее время прокаинамид назначается внутрь достаточно редко, и связано это прежде всего с частыми побочными эффектами [2, 4].

Пропafenон – единственный представитель IC-класса ААП, который используется как в международной практике, так и в Российской Федерации, другие препараты IC-класса, такие как этацизин и аллапинин, применяются только в нашей стране и некоторых странах СНГ, флекаинид не зарегистрирован и не раз-

решен к использованию на территории России. Пропафенон применяется для купирования и профилактики рецидивов наджелудочковых тахикардий у больных без органической патологии сердца и лечения желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Оказывает умеренное отрицательное инотропное действие, значительно более слабое, чем флекаинид, уменьшает прирост частоты сердечного ритма на нагрузке. Эти эффекты обусловлены его β -блокирующими свойствами. Из экстракардиальных эффектов в 10–12% могут встречаться диспептические расстройства и в 4–8% – металлический привкус во рту (табл. 3) [2, 5].

Этацизин – ААП IC-класса, зарегистрирован только в России и некоторых странах СНГ, в основном применяется для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий и лечения ЖЭ у больных без органических заболеваний сердца. Гемодинамические эффекты связаны прежде всего с отрицательным инотропным свойством препарата. Экстракардиальные побочные эффекты чаще встречаются со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головокружение, пошатывание при ходьбе и поворотах головы, в отдельных случаях – диплопия, парез аккомодации (табл. 4). Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): боли в эпигастриальной области и тошнота, особенно у больных с изначально существующими расстройствами ЖКТ [1, 4]. Например, у больных с рефлюкс-эзофагитом, недостаточностью кардии и грыжей диафрагмального отдела пищевода одним из симптомов может быть ЖЭ (висцерокардиальный рефлекс), после назначения этацизина симптоматические проявления данных заболеваний усугубляются, поэтому, если на прием этацизина появляются боли в эпигастриальной области, необходимо исключить указанные заболевания ЖКТ.

Аллапинин (лаппаконитина гидробромид) относят к ААП IC-класса, разрешен с 1989 г. только в России и некоторых странах СНГ. Область применения: профилактика рецидивов наджелудочковых тахикардий и ЖЭ у больных без органической патологии сердца. Гемодинамические эффекты аллапинина, такие как повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), гипертензивные реакции, связаны с наличием β -адреностимулирующего действия препарата, поэтому в большинстве случаев приходится назначать данный препарат совместно с β -адреноблокаторами (β -АБ), не имеющими внутренней симпатомиметической активности. Лаппаконитина гидробромид – алкалоид, обладающий выраженной фармакологической активностью в отношении возбудимых тканей, в большей степени нервной. Поэтому основные экстракардиальные побочные действия аллапинина вызваны влиянием его на ЦНС (табл. 5) [4, 6].

Побочные эффекты, такие как сердцебиение, нарушение аккомодации и головокружение, напрямую зависят от концентрации препарата, поэтому для смягчения данных осложнений приходится уменьшать разовую дозу аллапинина или увеличивать интервалы меж-

Таблица 1. Классификация ААП Vaughan-Williams с изменениями

Класс I. Препараты, блокирующие натриевые каналы	
Класс IA. Умеренное замедление проведения, умеренное удлинение ПД	Хинидин
	Прокаинамид
	Дизопирамид**
Класс IB. Минимальное замедление проведения, укорочение ПД	Лидокаин
	Мексилетин
	Токаинид**
	Фенитоин**
Класс IC. Выраженное замедление проведения, минимальное удлинение ПД	Пропafenон
	Флекаинид**
	Энкаинид**
	Морицизин**
	Этацизин*
	Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)*
Класс II. β -АБ	Пропранолол
	Атенолол
	Метопролол
	Бисопролол
Класс III. Препараты, блокирующие калиевые каналы, удлиняющие ПД	Амиодарон
	Соталол
	Ибутилид**
	Дофетилид**
	Нибентан*
Класс IV. Препараты, блокирующие кальциевые каналы	Верапамил
	Дилтиазем

*Данные ЛС зарегистрированы только в России и странах СНГ;
**ЛС в России не зарегистрированы и аналогов нет.

Таблица 2. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП IA-класса прокаинамида (новокаинамида) [2, 4]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Гипотензия (при внутривенном введении)	25–39
Сердцебиение	8–12
Тошнота	24
Рвота	14
Диарея	8–12
Волчаночный синдром	20
Агранулоцитоз	4
Психоз	3
Астения	5

ду приемами, что существенно снижает антиаритмический эффект. При длительной терапии аллапинином могут развиваться диспептические явления (тошнота, боли в эпигастриальной области), связанные с действием препарата на моторику кишечника. Редкое, но неблагоприятное побочное свойство аллапинина, такое как синдром (состояние) отмены, последнее время стало чаще встречаться при длительном его применении, особенно у молодых пациентов. Синдром отмены – это группа симптомов различного сочетания и разной тяжести, возникающих при прекращении или уменьшении употребления психоактивного вещества, которое принималось многократно, обычно в течение длительного времени и/или в больших дозах. Известно, что аллапинин обладает центральным седативным и анальгезирующим действием, оказывает слабый серотонино-негативный и ГАМК-позитивный эффект, а у препаратов с такими свойствами на ЦНС нередко встречается синдром отмены, хотя не доказано влияние препарата на М- и Н-холино- и опиоидные рецепторы [6].

Известен клинический случай развития синдрома отмены аллапинина, который был отмечен в феврале 2014 г. у пациентки 46 лет, принимающей препарат в дозе 75 мг/сут в течение 2,5 года для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Как минимум последний год пациентка использовала только монотерапию аллапинином. Отмена аллапинина у данной больной сопровождалась расстройствами психической сферы: раздражительностью, тревогой, ажитацией и тягой к приему препарата, а также соматоневрологической симптоматикой: мышечными болями, приступами озноба и потливости. Продолжался данный синдром отмены в течение 20 дней после прекращения приема препарата с постепенным уменьшением симптоматики. Данное побочное свойство препарата следует изучать и разбирать на более обширной группе случаев.

Амиодарон – ААП III класса широкого спектра действия, применяется для купирования и профилактики наджелудочковых и желудочковых тахикардий, лечения желудочковой эктопии в основном у больных с органической патологией сердца или аритмий высокой градации. Амиодарон – одно из самых эффективных антиаритмических средств, но и одно из самых небезопасных ЛС. Побочные эффекты развиваются у 20% пациентов в течение 1-го года, а при более длительном приеме – у 50% [2]. Большинство побочных свойств препарата обусловлено скорее его общей кумулятивной (накопительной) дозой, нежели суточной, поэто-

му риск развития осложнений возрастает по мере увеличения длительности приема препарата. Мы часто обсуждаем побочные действия амиодарона на щитовидную железу (даже называем их «типичными»), которые связаны с наличием в препарате атома йода, но самые опасные – легочные и печеночные осложнения – недооцениваются врачами, назначающими амиодарон как препарат 1-го выбора. Синдром острой легочной недостаточности в результате индуцированного амиодароном пневмонита или хронического интерстициального фиброза легких может развиваться в любое время на фоне терапии и может стать причиной развития летального исхода (табл. 6) [1, 2]. Все больше данных приходит о новых случаях индуцированного амиодароном гепатита и DRESS-синдрома [3, 7].

Относительно часто (около 20%) встречается неблагоприятное влияние амиодарона на кожные покровы, которое проявляется выраженной фоточувствительностью и/или появлением характерного серо-голубого оттенка кожи [2].

Соталол представляет собой смесь D-соталола, имеющего свойства ААП III класса и I-соталола с β -блокирующими свойствами. Соталол применяется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты в основном обусловлены некардиоселективными β -блокирующими свойствами препарата. Нередко встречаются побочные действия со стороны ЦНС, такие как головная боль, нарушения сна и депрессия (табл. 7) [1, 2].

Проаритмические осложнения

Проаритмические осложнения – появление новых и/или усугубление существующих нарушений ритма и проводимости сердца, вызванные антиаритмической терапией. Проаритмии относятся к самым опасным и неблагоприятным осложнениям ААП и вызваны они прежде всего воздействием лекарственного препарата на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца: процессы деполяризации и реполяризации, возбудимость и рефрактерные периоды миокарда. Но данные свойства являются сущностью антиаритмического эффекта препарата, т.е., подавляя одну аритмию, мы можем создать условия развития другого нарушения ритма или проводимости сердца.

Проаритмические осложнения разделяются на 3 основные группы [2, 3]:

- 1) нарушения проводимости (подавление автоматизма);
- 2) индукция или усугубление реинтри тахикардий;
- 3) замедление реполяризации миокарда (удлинение интервала Q–T), что способствует риску развития полиморфной желудочковой тахикардии.

1. Нарушение проводимости сердца на фоне использования ААП является самой распространенной проблемой из проаритмических осложнений. Влияние ААП на проводящую систему может быть на уровне синусового узла (СА), атриовентрикулярного (АВ) соединения и системы Гиса–Пуркинье, но значимые

Таблица 3. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III-класса пропранолола [2, 4, 5]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Незначимая брадикардия	2–4
Диспептические расстройства	10–12
Запор	4–6
Тошнота/рвота	4
Металлический привкус	4–8
Головокружение	3–9
Бронхоспастические симптомы	3

Таблица 4. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III-класса этацизина [1, 4]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Незначимая брадикардия	2
Головокружение	14–16
Нарушение аккомодации	6–10
Тошнота/рвота	8
Боли в эпигастриальной области	4–10
Онемение языка	6–9

Таблица 5. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III-класса аллапинина (лапаконитина гидробромида) [1, 4, 6]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Сердцебиение	6–18
Артериальная гипертензия	3–5
Головокружение	23–42
Нарушение аккомодации	6,7–37
Головная боль	6–11
Астения	6
Тошнота	10
Диарея	6

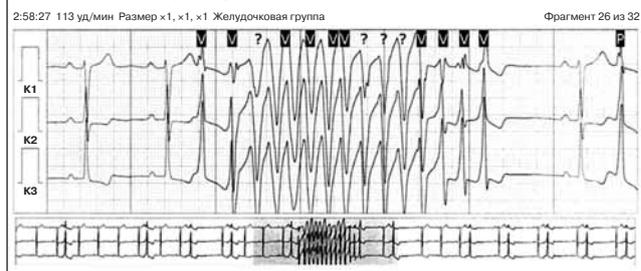
Таблица 6. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III класса амиодарона [1–5]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Брадикардия	4–6
Гипотиреозидит	10
Гипертиреозидит	0,9–5
Легочная токсичность	2–17
Гепатотоксичность (гепатит, цирроз)	До 3
Корнеальные микродепозиты	30–46
Зрительная нейропатия/невриты	1–2
Серо-голубая окраска кожи	6–9
Фотосенсибилизация	20–25
Периферическая нейропатия	0,3
Общее количество побочных эффектов	25 – менее 1 года, 50 – более 1 года
Отмена препарата из-за побочных эффектов	23

Таблица 7. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III класса соталолола [1, 2, 4]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Брадикардия	10–14
Гипотония	18–20
Бронхоспазмы	7
Перебегающая хромота	3
Депрессия	4
Нарушения сна	9
Астения	5
Желудочно-кишечные осложнения	3–6

(симптоматические) брадиаритмии могут возникнуть только при наличии у больного изначально дисфункции того или иного звена проводящей системы сердца (табл. 8). Клинический пример: пациентке 67 лет с жалобами на повышенное сердцебиение был назначен β -АБ бисопролол в дозе 2,5 мг/сут, на исходной электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовый ритм с ЧСС 89 уд/мин, нарушений ритма и проводимости нет. Через 7–10 дней больная стала отмечать выраженное головокружение и приступы предсинкопального состояния, на ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 61 уд/мин, без нарушений проводимости, на суточном мониторингова-

Рис. 1. Фрагмент суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру большой на фоне приема бисопролола 2,5 мг/сут.**Рис. 2. Фрагмент мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Неустойчивый пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлиненного интервала Q–T (480 мс).**

нии ЭКГ по Холтеру выявлены частые СА-блокады 2-й степени и 19 периодов синус-ареста с максимальной паузой до 8 с (рис. 1). Через 7 дней после отмены бисопролола жалобы на головокружение прекратились, на повторном суточном мониторингировании ЭКГ значимых нарушений ритма и проводимости не обнаружено (максимальная СА-блокада – 1,6 с). Однако при проведении чреспищеводного электрофизиологического исследования диагностирована выраженная дисфункция синусового узла (время восстановления функции синусового узла – 2,6 с, скорректированное время восстановления функции синусового узла – 1,8 с). Данный клинический случай показывает необходимость контроля за пациентами, которым назначены новые ААП, с проведением суточного мониторингирования ЭКГ и стан-

дартной ЭКГ для определения эффективности и безопасности лечения.

На функцию синусового узла и СА-проведение больше влияют ААП II (β -АБ), III (соталол) и IV класса, на проводимость по АВ-соединению – ААП II (β -АБ), III (больше соталол, в меньшей степени амиодарон) и IV класса, на систему Гиса–Пуркинье – ААП IA- и IC-класса (больше аллапинин, этагизин, меньше пропafenон) [1, 4] (см. табл. 8).

2. Способность ЛС индуцировать или усугублять ринтри тахикардии является классическим примером проаритмогенного эффекта антиаритмической терапии, когда при назначении ААП для лечения или профилактики одной аритмии появляются новые тахикардии. Риск развития данного проаритмического осложнения максимален при использовании препаратов IC-класса (этагизин, пропafenон, аллапинин) и также значителен для препаратов IA-класса, реже для препаратов IB- и III класса [1–4]. ААП за счет изменения скорости проведения и укорочения рефрактерности одного из путей существующей петли ринтри создают условия для запуска новой аритмии. То есть обязательным условием для индукции проаритмогенной ринтри тахикардии необходимо существование недействующей цепи ринтри. Известно, например, что у 20% в общей популяции есть наличие двойной физиологии АВ-соединения, и только у 1–3% как минимум 1 раз в жизни может произойти пароксизм АВ-узловой тахикардии. Так же у 5% в общей популяции существует ринтри петля на уровне желудочков сердца, способная индуцировать идиопатические желудочковые тахикардии в любом возрасте при создании условий, провоцирующих аритмию [1]. Особые условия в миокарде возникают при органической патологии сердца или после инвазивных вмешательств (также после радиочастотной изоляции устья легочных вен) для образования множества вариантов развития функциональных

(острая ишемия миокарда) или анатомических (рубцовая ткань после инфаркта или операции) петель ринтри. Это подтвердило исследование CAST, когда больным после острого инфаркта миокарда с низкой фракцией выброса назначали ААП IC-класса (энкаинид, флекаинид и морицизин) и сравнивали с группой плацебо [8]. Пациенты, получающие в данном исследовании ААП IC-класса, имели значимое увеличение риска внезапной смерти за счет фатальных аритмий по сравнению с группой плацебо. Именно из-за риска этого проаритмогенного эффекта препараты IC-класса не рекомендовано применять больным с органической патологией сердца (постинфарктный кардиосклероз, фракция выброса 40% и менее и гипертрофия межжелудочковой перегородки более 1,4 см).

3. Замедление реполяризации миокарда, приводящее к патологическому удлинению интервала $Q-T$, может быть следствием применения ААП (особенно III и IA-класса) или их сочетания с другими ЛС, способными усиливать данные процессы. Клиническим проявлением патологического удлинения $Q-T$ будут пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии torsades de pointes (рис. 2). Данная тахикардия имеет триггерный механизм индукции аритмии за счет развития следовых деполяризаций (ранних постдеполяризаций) на фоне удлинения интервала $Q-T$. Встречаемость тахикардии torsades de pointes при терапии ААП IA- и III класса составляет 2–5% [9–11].

Нередко тахикардия протекает бессимптомно, но способна приводить к синкопальным состояниям или смерти. В случае применения соталола или амиодарона риск развития полиморфной желудочковой тахикардии напрямую зависит от величины интервала $Q-T$: чем длиннее интервал, тем выше риск (табл. 9) [2, 9]. Стоит отметить, что риск развития индуцированной ААП тахикардии типа torsades de pointes у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. При низкой ЧСС увеличивается продолжительность реполяризации миокарда, что способствует увеличению риска развития проаритмогенной тахикардии (данную особенность нужно учитывать при выборе антиаритмической терапии в лечении больных с брадикардическими аритмиями или у спортсменов динамических видов нагрузки).

Выделяют и другие факторы риска развития удлиненного интервала $Q-T$: пожилой возраст, структурные заболевания сердца, электролитные и эндокринные нарушения, генетическая предрасположенность, но чаще всего в клинической практике удлинение интервала $Q-T$ с риском развития проаритмий происходит при комбинации нескольких ЛС [9, 11]. Необходимо учитывать, что, кроме фармакодинамического межлекарственного взаимодействия, удлинение интервала $Q-T$ может быть реализовано через фармакокинетический эффект. Процесс метаболизма ЛС осуществляется с помощью ферментов из группы цитохромов P-450-монооксигеназной системы. Совместное назначение ААП, удлиняющих интервал $Q-T$, с препаратами иного действия, но метаболизирующимися через ту же систему цитохромов и гликопротеинов, увеличивает концентрацию ААП в крови, что может повышать риск развития тахикардии torsades de pointes [9, 12]. Поэтому в послед-

Таблица 8. Подавление автоматизма (проводимости) ААП [1, 3]

Класс ААП	СА-проведение	АВ-соединение	Система Гиса–Пуркинье
IA (новокаиномид)	+	–	++
IC (пропafenон, этагизин, аллапинин)	+	+	++
II (β -АБ)	++	++	–
III (амиодарон, соталол)	++	+	+
IV (верапамил, дилтиазем)	+	++	–
Дигоксин	+	++	–

Таблица 9. Величина скорректированного интервала $Q-T$ [9]

$Q-T$, мс	Дети 1–15 лет	Мужчины	Женщины
Норма	≤ 440	≤ 430	≤ 450
Пограничный	440–460	430–450	450–460
Удлиненный	≥ 460	≥ 450	≥ 460

Таблица 10. Лекарственные препараты, метаболизируемые через систему цитохромов и гликопротеинов [7, 9, 12]

CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2C9	P-гликопротеин
<ul style="list-style-type: none"> Амиодарон Верапамил Хинидин Статины Циклоспорины Эритромицин Кларитромицин Фенобарбитал 	<ul style="list-style-type: none"> Пропафенон Хинидин Кодеин Тимолол Флуоксетин Пропранолол 	<ul style="list-style-type: none"> Варфарин Амиодарон 	<ul style="list-style-type: none"> Дигоксин Амиодарон Верапамил Циклоспорины Эритромицин

них рекомендациях европейских и американских обществ кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий обязательно учитывается межлекарственное фармакокинетическое взаимодействие ААП для предупреждения развития проаритмических осложнений (табл. 10) [7].

Выбор ААП должен осуществляться взвешенно, с пониманием его эффективности, безопасности, с учетом наличия кардиальной и экстракардиальной патологии и сопутствующей терапии. Врач должен определять электрофизиологические механизмы нарушения ритма, диагностировать патологические состояния, способствующие развитию аритмии. На основе этого делать выбор ААП или другого метода лечения, учитывая возможные побочные эффекты в данном конкретном случае. Если течение и проявление аритмии позволяет, необходимо начинать лечение ААП с минимальными побочными эффектами и наименьшими терапевтическими дозами и обязательным контролем эффективности и безопасности ЛС.

Литература

1. Поздняков Ю.М., Тарасов А.В. *Нарушения ритма и проводимости сердца*. (Ч.1). М.: ВИНТИ, 2005; с. 36–43.

2. Ричард Н. Фогорос. *Антиаритмические средства*. Изд. 2-е. М.: БИНОМ, 2009; с. 24–147.
3. Wellens HJJ, Conover M. *The ESG in Emergency Decision Making*. 2nd ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006; p. 178–85.
4. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств*. М.: МИА, 2005; с. 22–36.
5. Levy S. *Classification system of atrial fibrillation*. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15 (1): 54–7.
6. Соколов С.Ф. *Аллатинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Метод. рекомендации по применению препарата*. М., 2012; с. 4–31.
7. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation: *J Am Coll Cardiol* 2014. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
8. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B et al. *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo*. *N Engl J Med* 1991; 324: 781.
9. *Руководство по нарушениям ритма сердца*. Под ред. Е.И.Чазова, С.П.Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 136–43.
10. Lepeshkin E, Surawicz B. *The measurement of the QT interval of the electrocardiogram*. *Circulation* 1952; 6: 378–88.
11. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. *Long QT syndrome*. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Zipes DP, Jalife J eds. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p. 615–40.
12. Rau T, Heide R, Bergmann K et al. *Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment*. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 94 (10): 1319–21.

