DOI: 10.32751/2310-4910-2021-28-2-18

УДК 616.12-008.318-07-08-(075)

Н. М. СИДОРОВА

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Оновлення класифікації антиаритмічних засобів: королівський гамбіт для дослідників та практиків? Аналітичний огляд літератури

Останнім часом лікарі-аритмологи відмічають, що класифікація антиаритмічних препаратів, вперше запропонована V. Williams у 1970 р., застаріла та не відповідає сучасним вимогам, бо не враховує як препарати, що використовували раніше (аденозин, атропін, калій, магній, дигоксин тощо), так і нові препарати, що впливають на ритм та провідність (ранолазин, івабрадин, нікорандил тощо). Стара класифікація також не враховує препаратів, що асоційовані з меншою частотою розвитку порушень ритму та справляють опосередкований антиаритмічний вплив (наприклад, статини, блокатори ренін-ангіотензинової системи, омега-3-поліненасичені жирні кислоти). Крім того, в класифікації V. Williams не враховано, що один антиаритмічний препарат може одночасно мати властивості різних класів. Сучасна аритмологія відкриває нові цілі для терапії порушень ритму та провідності, що створює передумови для зміни підходу до класифікації таких засобів.

Першу спробу змінити класифікацію антиаритмічних препаратів було зроблено в 1991 р., вона отримала назву від її розробників «Сицилійський гамбіт», однак не набула широкої імплементації. В 2018 р. запропоновано абсолютно нову класифікацію антиаритмічних засобів, яка врахувала всі актуальні та перспективні цілі. Класифікація, яку за попередньою аналогією можна назвати «Оксфордський гамбіт», включила всі препарати, що впливають на серцевий ритм та провідність, та визначила коло майбутніх досліджень для пошуку абсолютно нових засобів, скерованих на нові цілі. Хоча ця класифікація є доволі складною, вона на даний час повністю відображає складність та мульти-векторність розвитку сучасної аритмології та надає нові можливості не тільки новорозробленим препаратам, але й антиаритмічним засобам, запровадженням ще у «додоказову еру». У представленому огляді на прикладі препарату етацизин продемонстровано переваги нової класифікації та її значення для розвитку аритмології та перспектив досліджень антиаритмічних препаратів.

Ключові слова: аритмологія, етацизин, нові цілі антиаритмічної терапії, вагус-асоційовані порушення серцевого ритму, лікування.

Аритмія є однією з патологій, пов'язаних з порушеннями функціонування серця, яка відрізняється великою різноманітністю, зокрема у тому, що стосується патогенезу. Не менш широкий перелік антиаритмічних препаратів (АП), спрямованих на подолання аритмій різного генезу, що робить вибір АП у практичній діяльності лікаря досить складним завданням. Суттєву допомогу у цьому питанні надає актуальна класифікація АП, запропонована V. Williams [27] ще в 1970 р., яка враховувала молекулярні та клітинні ефекти окремих груп препаратів, їх вплив на потенціал дії (ПД) та клінічне застосування. Згідно з цією класифікацією, яка є найпопулярнішою сьогодні, виділяють 4 класи АП (а у модифікованих версіях – 5):

I клас – АП, що викликають блокаду Na^+ -каналів, подавляють швидку фазу деполяризації, збільшуючи (Ia підклас), зменшуючи (Ib підклас) чи зберігаючи (Ic підклас) тривалість реполяризації та ефективний рефрактерний період.

II клас – АП, що блокують β -адренергічні рецептори, здійснюють симпатолітичну дію, знижують частоту стимуляції синоатріального вузла (САВ) та гальмують проведення в атріовентрикулярному вузлі (АВВ).

III клас – АП, що викликають блокаду K^+ -каналів, подовжують реполяризацію, знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС) та провідність, впливаючи на САВ та АВВ.

IV клас – АП, що блокують Ca^{2+} -канали.

V клас (за деякими модифікованими версіями) – АП з різними механізмами дії (серцеві глікозиди, аденозин, сульфат магнію, препарати калію).

Ця класифікація, заснована на механізмах дії АП, хоча і зберегла ім'я першого автора концепції, пережила в наступні 10 років суттєві зміни та доповнення: включення нових агентів IV класу [20, 26], декілька перерозподілів підкласів АП I класу [12, 15, 16, 19, 21, 22] тощо.

Логічно та послідовно, що прогрес у розумінні складної фізіології серця (електрофізіологічні дослідження, визначення ролі внутрішньоклітинного іонного транспорту і рецепторних білкових молекул тощо) та розробка нових антиаритмічних засобів чи засобів із додатковими антиаритмічними властивостями викликали необхідність перегляду класифікації V. Williams. Така спроба вперше була зроблена у місті Таорміне (о. Сицилія, Італія), а нова класифікація, заснована на принципах патофізіологічних (електрофізіологічних) характеристик аритмій та можливості їх фармакологічної корекції, отримала назву «Сицилійський гамбіт» [17, 25], що стало визначальним моментом в розвитку аритмології та адаптації нового рівня знань до практичної діяльності.

У вступі до статті у журналі «Circulation» в 1991 р. автори Сицилійського гамбіту пояснюють назву, яку запропонували, наступним чином:

«Королівський гамбіт – це початковий хід в шахах, який надає безліч агресивних варіантів гравцеві, який його обирає. Цей огляд представляє подібний гамбіт (Сицилійський гамбіт), запропонований групою провідних та клінічних дослідників, які зустрічались у Таорміне на Сицилії для розгляду класифікації АП» [25]. Суть Сицилійського гамбіту – пропозиція багатогранного підходу до АП, який надає можливості для безлічі стартових підходів та закликає при застосуванні АП у реальній клінічній практиці враховувати при виборі препарату/стратегії лікування не тільки клінічний діагноз аритмії, а й клітинні механізми її розвитку, зокрема молекулярні мішені (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація АП «Сицилійський гамбіт»
(адаптовано з [25])

	Канали					Рецептори				K+-Na+-АТФ-аза
	Na+			Ca ²⁺	K+	α	β	Мускаринові	Пуринові	
	Швидкі	Середні	Повільні							
Лідокаїн	+									
Мексилетин	+									
Морацизин	+++									
Новокаїнамід		+			+					
Дизопірамід		++			++					
Хінідин		++			+++	+		+		
Пропафенон		+++					++			
Верапаміл	+			+++		+				
Ділтіазем				++						
Бретилія тозилат					+++	Ант	Ант			
Соталол					+++		++			
Аміодарон	+			+	+++	++	++	++		
Пропранолол	+						+++			
Атропін								+++		
Аденозин (АТФ)									А	
Дигоксин								А		+++

Примітка: Здатність до блокування каналів чи рецепторів: + низька, ++ середня, +++ висока. А – агоністична дія, Ант – антагоністична дія.

Визначення конкретного вразливого параметра й мішені антиаритмічної терапії надасть можливість досягнути максимального терапевтичного ефекту з мінімальними побічними наслідками. Такий підхід дає можливість значно підвищити ефективність антиаритмічного лікування по мірі розширення розуміння генезу аритмій та розробки нових АП. Проте у реальній клінічній практиці цей «гамбіт» не знайшов відгуку, хоча й сприяв подальшому розвитку світової аритмології. Основним недоліком такої класифікації була важкість для сприйняття та фактична неможливість її застосування практикуючими лікарями, коли лише аритмологам були доступні методи верифікації мішені аритмій. Крім того, слід зазначити, що такий підхід потребував «відкату» до експериментальної фази для багатьох препаратів з метою встановлення впливу чи відсутності впливу на всі визначені в класифікації позиції, наявних даних було недостатньо для класифікування кожного з препаратів повною мірою.

У 2018 р. в журналі «Circulation» була опублікована стаття M. Lei et al. [14], в якій черговий раз проводиться перегляд класифікації V. Williams (табл. 2). Основними змінами у класифікації M. Lei et al. (Модернізованої оксфордської класифікації – за місцем афіляції провідних дослідників), порівняно з класифікацією E. V. Williams є наступні:

- поява нових мішеней та нових класів АП – вплив на автоматизм САВ (0 клас), механочутливі канали (V клас), електронну взаємодію між блокаторами конексинових структур (щільних міжклітинних конекторів) (VI клас), неантиаритмічні препарати, що впливають на першопричину аритмії (VII клас);
- розділення класів II–IV на підкласи;
- розширення класу I за рахунок додавання як мішені компонента пізнього току іонів Na^+ , зміни якого описані при синдромі подовженого інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ);
- розширення класу II за рахунок додавання механізму передачі сигналу, що опосередкована G-білком (не відображено в табл. 2 у зв'язку з обмеженням об'єму статті);
- розширення класу III з урахуванням нових відкритих нещодавно видів каналів K^+ ;
- розширення класу IV з виділенням додаткових молекулярних мішеней та клітинних фізіологічних механізмів, пов'язаних, зокрема, з гомеостазом Ca^{2+} .

Таблиця 2

**Оновлена класифікація актуальних антиаритмічних
фармакологічних препаратів (адаптовано з [14])**

Клас	Під-клас	Механізм дії та препарати	Основне клінічне застосування
1	2	3	4
Блокатори каналів, що активуються гіперполяризацією та управляються циклічними нуклеотидами або препарати, що діють на синусо-передсердну автоматичність			
0		Селективний інгібітор If каналів синусного вузла: івабрадин	Стабільна стенокардія і хронічна серцева недостатність при ЧСС ≥ 70 за 1 хв. Потенційні нові рекомендації для тахіаритмій.
Блокатори потенціал-чутливих Na^+-каналів			
I	Ia	Блокатори каналів $\text{Na}_v 1.5$. у відкритому (активному) стані (проміжна швидкість дисоціації): хінідін, аймалін, дизопірамід	Надшлуночкові тахіаритмії, особливо рецидивуюча фібриляція передсердь; шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків (зокрема синдром вкороченого QT та синдром Бругада).
	Ib	Блокатори каналів $\text{Na}_v 1.5$. у відкритому (активному) стані (висока швидкість дисоціації): лідокаїн, мексилетин	Шлуночкові тахіаритмії (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), особливо після інфаркту міокарда.
	Ic	Блокатори каналів $\text{Na}_v 1.5$. у закритому (неактивному) стані (повільна швидкість дисоціації): пропафенон, флекаїнід	Надшлуночкові тахіаритмії (передсердна тахікардія, тріпотіння та фібриляція передсердь, тахікардії, що залучають допоміжні шляхи). Шлуночкові тахіаритмії за відсутності структурних захворювань серця, стійкі до іншого лікування, передчасні скорочення шлуночків,

Продовження табл. 2

Клас	Під-клас	Механізм дії та препарати	Основне клінічне застосування
1	2	3	4
			катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія.
	Id	Зменшення пізнього току Na ⁺ : ранолазин	Стабільна стенокардія, шлуночкова тахікардія Як потенційний новий клас препаратів для лікування тахіаритмій.
Вегетативні інгібітори та активатори			
II	IIa	Неселективні β-адреноблокатори: карведілол, пропранолол, надолол. Селективні β-адреноблокатори: атенолол, бісопролол, целіпролол, бетаксолोल, есмолол, метопролол	Синусова тахікардія або інші типи тахікардій, зокрема суправентрикулярні аритмії (тріпотіння та фібриляція передсердь, передсердна тахікардія). Контроль ритму при фібриляції передсердь та шлуночкових тахіаритміях (шлуночкова тахікардія та екстрасистолія). <i>Примітка:</i> атенолол, пропранолол та надолол також використовують при синдромі подовженого QT; надолол застосовують при катехоламінергічній поліморфній шлуночковій тахікардії.
	IIb	Неселективний активатор β-адренорецепторів: ізопротеренол	Прискорення ритму шлуночків у випадках повної атріовентрикулярної блокади до імплантації штучного водія ритму. Набута, часто пов'язана з застосуванням препаратів/наркотичних засобів, асоційована з брадикардією torsades de pointes.
	IIc	Інгібітори мускаринових рецепторів M2: атропін, анізодамін, гіосцин, скополамін	Легка або помірна симптоматична синусова брадикардія, блокада провідності на рівні АВВ та вище ніжок пучка Гіса, наприклад, при загальній непритомності або гострому інфаркті міокарда в ділянці нижньої стінки лівого шлуночка.

Продовження табл. 2

Клас	Під-клас	Механізм дії та препарати	Основне клінічне застосування
1	2	3	4
	ІІd	Активатори мускаринових рецепторів М2: карбахол, пілокарпін, метахолін, дігосин	Синусова тахікардія або суправентрикулярна тахіаритмія.
	ІІе	Активатори аденозинових рецепторів А1: аденозин, аденозинтрифосфат, амінофілін (діє як інгібітор аденозинових рецепторів)	Гостре припинення АВВ-тахікардії та опосередкованих цАМФ шлуночкових тахікардій. Диференціація синусової від передсердної тахікардії.
Блокатори та активатори K^+ каналів			
ІІІ	ІІІа	Неселективні блокатори K^+ каналів: амбазилід, аміодарон, дронедазон	Шлуночкова тахікардія у пацієнтів без структурних захворювань серця чи з давно перенесеним інфарктом міокарда; тахіаритмія при синдромі Вольф-Паркінсон-Уайта. Фібриляція передсердь при проведенні збудження за додатковими шляхами. Фібриляція шлуночків і передчасне скорочення шлуночків. Тахіаритмії, пов'язані з надшлуночковими аритміями та фібриляцією передсердь.
	ІІІа	Інгібітори потенціал-залежних K^+ каналів (K_v) 11.1 (HERG) – блокатори швидкого потоку K^+ : дофетилід, ібутилід, соталол	Шлуночкова тахікардія у пацієнтів без структурних захворювань серця або з віддаленим інфарктом міокарда. Тахіаритмії, пов'язані з синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта. Фібриляція передсердь з атріовентрикулярною провідністю за додатковим шляхом, фібриляція шлуночків, передчасне скорочення шлуночків. Тахіаритмії, пов'язані з надшлуночковими аритміями та фібриляцією передсердь.

Продовження табл. 2

Клас	Під-клас	Механізм дії та препарати	Основне клінічне застосування
1	2	3	4
	IIIa	Інгібітори $K_v 7.1$ – блокатори повільного току K^+ : немає клінічно дозованих препаратів	Немає
	IIIa	Інгібітори $K_v 1.5$ – блокатори ультрашвидкого потоку K^+ : вернакалант	Термінова конверсія ритму при фібриляції передсердь
	IIIa	Інгібітори $KV1.4$ та $KV4.2$: блокатори транзиторного вихідного току, тедізаміл	Досліджується (наразі офіційно не дозволений) при терміновій конверсії при фібриляції передсердь.
	IIIb	АТФ-залежні активатори каналів K^+ (IKATP) $Kir6.2$: нікорандил, пінацидил	Нікорандил: лікування стабільної стенокардії (друга лінія); пінацидил: досліджується для лікування хворих на артеріальну гіпертензію
	IIIc	Медіатор-залежні блокатори, блокатор калієвого ацетилхолінзалежного току (IKACH): BMS 914392	BMS 914392 досліджується для лікування хворих з фібриляцією передсердь
Модулятори обміну Ca^{2+}			
IV	IVa	Неселективний блокатор Ca^{2+} каналів на поверхні мембрани: бепридил	Стенокардія Потенційно – лікування надшлуночкових тахіаритмій
	IVa	Блокатори високопорогових кальцієвих каналів ($Ca_v1.2$ та $Ca_v1.3$ L-типу): Фенілалкіламіни (наприклад, верапаміл), бензотіазепіни (наприклад, дилтіазем)	Надшлуночкові аритмії та шлуночкова тахікардія без структурних вад серця. Контроль частоти серцевих скорочень при фібриляції передсердь
	IVa	Блокатори низькопорогових кальцієвих каналів Ca_v3 . T-типу: немає клінічно дозованих препаратів	Немає
	IVb	Блокатори каналів SR $RyR2-Ca^{2+}$: флекаїнід, пропafenон	Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія

Продовження табл. 2

Клас	Під-клас	Механізм дії та препарати	Основне клінічне застосування
1	2	3	4
	IVb	Блокатори каналів IP3R-Ca2+: немає клінічно дозованих препаратів	Немає
	IVc	Активатори Ca2+ насоса саркоплазматичного ретикулума: немає клінічно дозованих препаратів	Немає
	IVd	Інгібітори мембранного обміну іонів (наприклад, SLC8A): немає клінічно дозованих препаратів	Немає
	IVe	Інгібітори фосфокінази та фосфорилази: немає клінічно дозованих препаратів	Немає
Блокатори механочутливих рецепторів			
V	V	Блокатори транзиторних рецепторних потенціальних каналів (TRPC3/TRPC6): Досліджується N-(p-аміліцина-мол)антранілова кислота	Немає
Блокатори конексिनних структур			
VI		Блокатори конексинів Cx (Cx40, Cx43, Cx45). Досліджується карбенексолон	Немає
Неантиаритмічні препарати спрямовані на першопричину аритмії			
VII		Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту: каптоприл, еналаприл,	Лікування артеріальної гіпертензії, симптоматичної серцевої недостатності.

Продовження табл. 2

Клас	Під-клас	Механізм дії та препарати	Основне клінічне застосування
1	2	3	4
		делаприл, раміприл, квінаприл, периндоприл, лізиноприл, беназеприл, імідаприл, трандолаприл, цилазаприл	Потенційне застосування, що зменшує аритмічний субстрат.
		Блокатори рецепторів ангіотензина: лозартан, кандесартан, епросартан, телмісартан, ірбесартан, олмесартан, валсартан, сапрісартан	Лікування артеріальної гіпертензії, симптоматичної серцевої недостатності. Потенційне застосування, що зменшує аритмічний субстрат.
		Омега-3 жирні кислоти: ейкозапентаєнова кислота, докозагексаєнова кислота, докозапентаєнова кислота	Після інфаркту міокарда знижують ризик серцевої смерті, повторного інфаркту міокарда, інсульту та аномальних серцевих ритмів.
		Статини	Після інфаркту міокарда знижують ризик серцевої смерті, повторного інфаркту міокарда, інсульту та аномальних серцевих ритмів.

Новий клас 0 АП як мішень терапії розглядає канали, що активуються гіперполяризацією та керуються циклічними нуклеотидами, а також приймають участь в автоматизмі САВ. До цього класу відноситься єдиний на сьогодні АП – івабрадин, який має доведені позиції при синусовій тахікардії та застосуванні з метою додатковому контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів з серцевою недостатністю. Івабрадин специфічно зв'язується з If-каналами в синусному вузлі, що призводить до зменшення If-потоків з подовженням періоду ПД та зменшенням ЧСС.

У перегляді Модернізованої Оксфордської класифікації збережені 3 підкласи АП I класу, але розглядаються питання їх різної швидкості

дисоціації, та взаємодія з Na^+ -каналами (Na_v) 1.5 в різних станах (відкритому – Ia та Ib та інактивованому – Ic). До I класу АП увійшов новий підклас Id – АП препарати, що зменшують пізній ток Na^+ і, таким чином, впливають на тривалість ПД, резерв рефрактерності та реполяризації (ранолазин).

У Модернізованій Оксфордській класифікації суттєві зміни внесені у клас II АП, в першу чергу, за рахунок виділення додатково до неселективних/селективних блокаторів β -адренергічних рецепторів (підклас IIa) їх неселективних активаторів (клас IIb), включення парасимпатичних мішеней (підклас IIc), активаторів мускаринових рецепторів M_2 (підклас IIд) та рецепторів аденозину I (підклас IIе).

АП класу III розділені на підкласи IIIa (селективні та неселективні блокатори потенціал-залежних K^+ -каналів, блокатори K^+ -каналів Kv1.1, Kv1.4, Kv.5 и Kv4.2), АТФ-залежні АП, що є метаболічно-залежними активаторами K^+ каналів (підклас IIIb) та медіатор-залежні блокатори ацетілхолінзалежного току K^+ (підклас IIIc).

До АП IV класу включені препарати з різними властивостями, які моделюють транспорт Ca^{2+} : підклас IVa – селективні та неселективні блокатори мембранних Ca^{2+} -каналів, підклас IVb – блокатори внутрішньоклітинних Ca^{2+} -каналів, підклас IVc – активатори Ca^{2+} -АТФазної помпи саркоплазматичного ретикулу, IVd – інгібітори мембранного обміну іонів (наприклад, SLC8A), IVe – інгібітори фосфокінази та фосфоорилази.

Новий клас АП V включає блокатори механочутливих каналів, що є селективними відносно катіон-селективних та механочутливих іонних каналів. Канали транзитного рецепторного потенціалу пригнічують аномальну ектопічну чи ініційовану активність при серцевих захворюваннях (гіпертрофія міокарда, серцева недостатність).

АП нового VI класу діють на канали, що керують взаємодією електронічних клітин, пов'язаних із конексином.

Новий VII клас АП включає молекули, що не є безпосередньо антиаритмічними засобами і справляють довгостроковий вплив та таким чином зменшують ризик виникнення порушень ритму.

Хоча в Модернізованій Оксфордській класифікації M. Lei et al. [14] названо нові мішені для нових АП, для частини з них не розроблено препаратів (підкласи IIIa (для однієї підгрупи, див. табл. 2), IVa, частково IVb, IVc, IVd, IVe), проходять стадію досліджень певні молекули в підкласах IIIa, IIIb, IIIc, класах V, VI (див. табл. 2) та відсутні дані стосовно їх ефективності при конкретних серцевих аритміях. Проте включення даних останніх досліджень в галузі аритмології (саркоплазматичних, ретикулярних та цитозольних біомолекул тощо) розкриває

можливості для розробки нових та включення вже існуючих таргетних АП, що буде сприяти оптимізації клінічного лікування серцевих аритмій.

Суттєві зміни у Модифікованій Оксфордській класифікації відбулися у І класі АП. У цьому документі до І класу, як і раніше, відносяться блокатори серцевих Na^+ -каналів Nav1.5, проте розуміння цього процесу дещо змінилося [14].

АП підкласу Ia зв'язуються переважно з Nav1.5 (експресується переважно в передсердях, шлуночках та волокнах Пуркін'є) у відкритому стані. Вони помірно уповільнюють швидкість деполяризації, подовжують рефрактерний період та збільшують ефективний рефрактерний період. Властива для АП підкласу Ia здатність блокувати K^+ -канали також сприяє збільшенню ефективного рефрактерного періоду. Ці механізми «блокують» повторний вхід імпульсу (механізм re-entry) та пригнічують автоматизм у синусному вузлі та волокнах Пуркін'є.

АП підкласу Ib зв'язуються переважно з Nav1.5 у закритому стані з наступною швидкою дисоціацією. Препарати цього підкласу приводять до скорочення тривалості ПД та ефективного рефрактерного періоду в здорових тканинах міокарда та волокон Пуркін'є, проте викликають подовження ефективного рефрактерного періоду та постреполяризаційної рефрактерності в ішемізованих частково деполяризованих клітинах, що робить їх ефективними при лікуванні шлуночкових аритмій у пацієнтів з гіпоксією міокарда.

Препарати підкласу Ic також зв'язуються з Nav1.5 у закритому стані, проте дисоціюють повільно. Вони значно уповільнюють швидкість деполяризації та подовжують ПД у провідній системі серця, мінімально впливають на швидкість реполяризації, подовжують атріовентрикулярну та внутрішньошлуночкову провідність. Найвираженіший вплив препарати Ic підкласу здійснюють на проведення імпульсу в системі Гіса-Пуркін'є та в міокарді шлуночків.

АП нового підкласу Id інгібують постійний пізній ток Na^+ , що підсилюється при набутих та вроджених проаритмічних станах, синдромі подовженого QT на ЕКГ, гіпоксії, серцевій недостатності.

Таким чином, АП І класу, які загалом застосовують для лікування пацієнтів з надшлуночковими та шлуночковими тахікардіями та тахіаритміями, суттєво розрізняються за механізмами дії представники своїх підкласів. При цьому найдоступнішими та такими, що мають найкращий профіль ефективності/безпеки, у реальній клінічній практиці серед препаратів І класу є препарати Ic підкласу (пропафенон, флекаїнід, етацинин тощо) [6, 13]. При цьому позиції пропафенону та флекаїніду наразі чітко визначені, а для етацизину та інших препаратів нові погляди на підбір антиаритмічної терапії відкривають нові можливості для

вивчення та впровадження в практику, оскільки не лише нові препарати до удосконалення старої класифікації знаходились у дещо «підвішеному» стані (при наявності доказової бази та внесенні до керівництв вони не мали відображення в класифікації АП). Препарати, які були запроваджені в клінічну практику ще в «додоказову еру», фактично були позбавлені можливості включення до сучасних рекомендацій, чому сприяло певне обмеження їх використання. В той же час обидві нові класифікації – «Сицилійський гамбіт» та за аналогією можемо назвати класифікацію 2018 р. «Оксфордський гамбіт» – як два королівських шахових гамбіти, надають можливість на підставі доведеного механізму дії всім АП зайняти відповідні місця на шаховій дошці антиаритмічного лікування, отримати мотивацію для подальшого вивчення та імплементації у разі отримання позитивних результатів. Розглянемо це на прикладі етацизину.

Етацинин забезпечує тривалу блокаду Na^+ -каналів як із внутрішнього, так і з зовнішнього боків мембрани клітин міокарда. Основний електрофізіологічний механізм – зниження швидкості наростання ПД (зменшує амплітуду та уповільнює процеси інактивації та реактивації швидкого Na^+ потоку) без впливу на потенціал спокою. Подовжує тривалість рефрактерних періодів передсердь і АВВ. Уповільнює швидкість наростання ПД в передсердних і шлуночкових волокнах Пуркін'є і додаткових шляхах проведення збудження по АВВ і пучку Кента. Крім того, етацинин впливає на повільні Ca^{2+} -канали та справляє помірну ваголітичну дію [4]. Тобто, за новою класифікацією цей препарат міг би зайняти місце одразу в трьох класах: Ic, Ic, IVa (потребує уточнення).

Реальна клінічна практика довела високу клінічну ефективність етацизину як АП Ic підкласу за класифікацією V. Williams [1, 13]. Відповідно до отриманих даних, ефективність етацизину складає при шлуночкової екстрасистолії 81–86%, при пароксизмальній шлуночкової тахікардії – 75, при пароксизмальній фібриляції передсердь – 60, при пароксизмальних суправентрикулярних тахікардіях – 82–100%, у тому числі у пацієнтів з резистентністю до інших АП із шлуночковою екстрасистолією в 63%, фібриляцією передсердь в 49 та пароксизмами суправентрикулярної тахікардії – в 73–87% випадків [6].

Вплив одноразового прийому етацизину при шлуночкових порушеннях ритму дозозалежний: в дозі 50 мг ефективний у 43%, 100 мг – у 77% та у дозі 150 мг – у 80% пацієнтів [7, 11].

У 2016 р. в журналі «Аритмологія» були представлені результати рандомізованого контрольованого відкритого проспективного дослідження «Оцінка ефективності та безпеки препарату етацинин у хворих з порушеннями серцевого ритму без вираженої органічної патології серця» [9]. Результати цього дослідження показали, що застосування етацизину

сприяє зменшенню кількості рецидивів фібриляції передсердь після одного місяця прийому препарату з 1 епізоду на $(4,0 \pm 1,2)$ доби до 1 епізоду на $(11,8 \pm 0,6)$ доби та після 6 місяців прийому – до 1 епізоду на $(12,0 \pm 0,7)$ доби. При цьому тривалість епізодів знизилась на 58% вже після 1 міс лікування. В цьому дослідженні етацинин виявився ефективним при суправентрикулярній (зниження кількості суправентрикулярних екстрасистол на 96,9% після 1 міс та на 97,4% після 6 міс терапії) та шлуночкової екстрасистолії (зниження кількості шлуночкових екстрасистол відповідно на 78,5 та 88,2%). Слід окремо відзначити, що в цьому контрольованому дослідженні етацинин не справляв негативного інотропного ефекту [9].

В Україні етацинин рекомендований Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Фібриляція передсердь» (наказ МОЗ України від 15.06.2016 № 597) для збереження синусового ритму [10]:

- при ідіопатичній фібриляції передсердь у пацієнтів без структурних захворювань серця (препарати вибору – дронедазон, пропафенон, етацинин, соталол, при неефективності цих препаратів – аміодарон);
- при фібриляції передсердь у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при відсутності гіпертрофії лівого шлуночка серця (препарати вибору – пропафенон, етацинин, соталол, при відсутності ефекту – аміодарон).

Згідно з рекомендаціями Ради експертів-аритмологів України 2014 р. (цит за [3, 8]):

- *«етацинин є препаратом вибору для пацієнтів із брадиформами аритмій;*
- *етацинин можна застосовувати у пацієнтів без виразної органічної патології серця, а також при порушеннях ритму функціонального характеру;*
- *етацинин ефективний для збереження синусового ритму у хворих із вагусною формою фібриляції передсердь».*

При призначенні етацину вперше рекомендований наступний алгоритм дії (цит. за [3, 8]):

- 1) *«оцінка показань і протипоказань до призначення препарату;*
- 2) *реєстрація ЕКГ і за відсутності протипоказань призначення 1 таблетки (50 мг) етацину під контролем лікаря;*
- 3) *через 1–2 год повторно виконати ЕКГ-дослідження, щоб виключити проаритмогенний ефект;*
- 4) *призначити дозу 50 мг 3 рази на добу;*
- 5) *через 3 доби необхідна повторна консультація з реєстрацією ЕКГ для контролю ефективності та безпеки препарату;*
- 6) *при досягненні антиаритмічного ефекту проводять підтримувальну терапію в індивідуально підібраних дозах».*

Згідно з резолюціями Ради експертів-аритмологів України 2015–2016 рр., визначено наступні передумови та особливості застосування етацизину (цит. за [8]):

- *«етацизин у вигляді монотерапії і в складі комбінованої терапії може застосовуватися на будь-якому етапі ведення пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формами фібриляцією передсердь, особливо «фокусного» вагус-залежного характеру;*
- *тривалість лікування може розглядатися на термін, який визначається клінічною потребою;*
- *етацизин є ефективним АП для контролю синусового ритму та профілактики персистуючої фібриляції передсердь після електроімпульсної терапії та транскатетерної деструкції субстрату аритмії;*
- *етацизин можна застосовувати у пацієнтів без виразної органічної патології серця, а також при порушеннях ритму функціонального характеру;*
- *етацизин ефективний для збереження синусового ритму у хворих із вагусною формою фібриляції передсердь».*

Суттєвим обмеженням призначення етацизину є наявність «значущої органічної патології серця», до якої в цьому випадку відносять перенесений Q-інфаркт міокарда в анамнезі, гіпертрофічну чи дилатаційну кардіоміопатію, систолічну дисфункцію із фракцією викиду лівого шлуночка серця <45%; застійну чи прогресуючу серцеву недостатність (стадії вище ІА), вроджені чи ревматичні вади серця, виразну гіпертрофію лівого шлуночка (товщина стінок >14 мм) [3, 8].

Слід зазначити, що в клінічних дослідженнях етацизин продемонстрував безпечність при застосуванні у хворих похилого віку, стабільним перебігом ішемічної хвороби серця, хронічною серцевою недостатністю І–ІІ функціонального класу та з артеріальною гіпертензією.

Призначення етацизину хворим із шлуночковою екстрасистолією високих градацій на фоні стабільною стенокардією напруги в дозі 150 мг/добу призводить до вираженого антиаритмічного ефекту у 82,8% пацієнтів. У цьому дослідженні аритмогенні ефекти етацизину спостерігали в 9,4% випадку [2].

Результати дослідження, проведеного В. Ю. Лишневською та М. С. Папугою, підтвердили ефективність та безпечність етацизину у хворих похилого віку зі стабільним перебігом ішемічної хвороби серця: зниження на 75% кількості шлуночкових та на 68% суправентрикулярних екстрасистол. У цьому дослідженні також не було виявлено ознак сипатолічної або кардіодепресивної дії та суттєвого впливу на тривалість інтервалу QT на ЕКГ [5].

Ще в одному невеликому дослідженні при застосуванні етацизину в комбінації з β -адреноблокаторами у хворих з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю І–ІІ

функціонального класу впродовж 6 міс не відмічено випадків смерті та ознак аритмогенної дії препарату [11].

Втім, найцікавіші дослідження, в тому числі щодо етацизину, нас очікуватимуть із широким запровадженням нових класифікацій АП, що є рушійним механізмом, шаховим гамбітом, який для кожного дослідника та лікаря є викликом, багатограними можливостями нового етапу накопичення знань та формування клінічних висновків та рекомендацій. Так, вже зараз спостерігаємо підвищення інтересу до вивчення етацизину, про що свідчать роботи, опубліковані в Європейському Союзі. Зокрема в матеріалах міжнародної конференції «Knowledge for use in Practice 2021», яка відбулась 24–26 березня 2021 р. в Ризі (Latvia) та в якій прийняли участь науковці не тільки з країн пострадянського простору, а й з Європи (Іспанії, Італії, Чехії, Швейцарії, Польщі, Словаччини, Швеції, Фінляндії, Німеччини, Сполученого Королівства, Нідерландів), а також з США, Канади, Чилі та Таїланду, було оприлюднено результати одразу двох досліджень з застосуванням етацизину [23]. Ключовою інформацією першого з них є те, що не було виявлено проаритмогенного ефекту для етацизину в дозі 50 мг на добу та пропafenону в дозі 300 мг на добу у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму, при цьому при проведенні стрес-тесту виявлено збільшення часу велоергометричного навантаження з 5,52 хв до 6,04 хв ($p=0,005$) при використанні саме етацизину [23]. В іншому дослідженні за участі пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь частота повторних епізодів фібриляції передсердь склала на фоні терапії пропafenоном (300 мг на добу) 72,5%, етацизином (100 мг на добу) 55,6%, $p=0,05$ [24]. Вочевидь, АП, які демонструють такі результати при співставленні з широко відомими засобами аналогічної дії, будуть викликати інтерес у дослідників з інших країн, а можливості, які надає нова класифікація АП, – мотивувати до нових добре спланованих досліджень.

Список використаної літератури

1. Вдовиченко В. П., Бронская Г. М., Кошечев Ю. А., Амбрушкевич А. Ю. Проблема выбора антиаритмического вещества при фармакотерапии тахикардий. *Медицинские новости*. 2010. № 11. С. 100–105.
2. Волков В. И., Страна В. И. Дозозависимые и гендерные особенности действия этацизина у больных ИБС с желудочковыми нарушениями сердечного ритма. *Український терапевтичний журнал*. 2008. № 4. С. 36–41.
3. Этацин у сучасній практиці лікування серцевих аритмій : За матеріалами VII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (18–19 травня, м. Київ). *Здоров'я України*. 2017. № 3. С. 28–29.

4. Компендиум – лекарственные препараты. <https://compendium.com.ua/https://compendium.com.ua/info/119/etatsizin/>
5. Лишневская В. Ю., Папуга М. С. Этацин в коррекции желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Український терапевтичний журнал*. 2007. № 7. С. 87–90.
6. Недоступ А. В. Этацин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009. № 4. С. 62–68.
7. Павлов Е. Г., Чапурных А. В., Соловьев О. В. Применение этацина в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010. № 1. С. 64–70.
8. Скибчик В. А., Соломенчук Т. М. Фібриляція передсердь. Львів, 2018. 58 с.
9. Сычев О. С., Романова Е. Н., Срибная О. В. Результаты клинического исследования «оценка эффективности и безопасности препарата этацин у больных с нарушениями ритма без выраженной органической патологии сердца». *Аритмология*. 2016. № 3. https://www.olfa.ua/admin/files/products/etacizin/Etacizin_Sichov.pdf
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Фібриляція передсердь»: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.06.2016 р. № 597.
11. Чапурных А. В. Эффективность этацина в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2008 (прил. А). С. 57.
12. Harrison D. C., Winkle R. A., Sami M., Mason J. W. Encainide: a new and potent antiarrhythmic agent. In *Cardiac Arrhythmias, A Decade of Progress*, Harrison, D. C. (ed.), 1981 p. 316. G. K. Hall Medical Publishers: Boston, Massachusetts.
13. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology. 11th ed. N. Y., 2009. 1218 p.
14. Lei M., Wu L., Terrar D. A., Huang C. L-H. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*. 2018. Vol. 138(17). P. 1879–1896.
15. Muhiddin K. A., Turner P. Is there an ideal antiarrhythmic drug? A review – with particular reference to class I antiarrhythmic agents. *Postgraduate Medical Journal*. 1985. Vol. 61. P. 665–678. <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/61/718/665.full.pdf>
16. Opie E. H. Drugs and the heart: IV. Antiarrhythmic agents. *Lancet*. 1980. Vol. 1(8173). P. 861–868.
17. Schwartz P. J., Zaza A. The Sicilian Gambit revisited, theory and practice. *Eur. Heart J*. 1992. Vol. 13. P. 23F–29F.
18. Singh B. N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact. *Eur. Heart J*. 1993. Vol. 14 (suppl. H). P. 14–23.

19. Singh B. N., Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *American Heart Journal*. 1974. Vol. 87. P. 367–382.
20. Singh B. N., Williams V. E. M. A fourth class of anti-dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials, and on other features of cardiac function. *Cardiovascular Research*. 1972. Vol. 6. P. 109–119.
21. Singh B. N., Cho Y. W., Kuemmerle H. P. Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs: a review and overview, part I. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1981. Vol. 19(4). P. 139–151.
22. Singh B. N., Cho Y. W., Kuemmerle, H. P. Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs: a review and overview, part II. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1981. Vol. 19(5). P. 185–199.
23. Sokolova E., Ofrosimova P., Rudzitis A., Kalejs O. Exercise stress test in patient with persistent form of atrial fibrillation receiving treatment with Class Ic antiarrhythmic drugs after sinus rhythm restoration / International Research Conference On Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice 2021: 24–26 March 2021, Riga, Latvia: Riga Stradins University. P. 134.
24. Sokolova E., Strelnieks A., Kokina B., Rudzitis A., Lejnieks A., Kalejs O. Inotropic function of myocardium in patients with persistent form of atrial fibrillation receiving antiarrhythmic drugs class Ic / International Research Conference On Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice 2021: 24–26 March 2021, Riga, Latvia: Riga Stradins University. P. 138.
25. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation*. 1991. Vol. 84(4). P. 1831–1851. doi: 10.1161/01.cir.84.4.1831
26. Williams V. E. M. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J. Clin. Pharmacol.* 1992. Vol. 32. P. 964–977.
27. Williams V. E. M. Classification of anti-arrhythmic drugs. In: Symposium on Cardiac Arrhythmias, Sandfte E, Flensted-Jensen E, Olesen KH eds. Sweden, AB ASTRA, Södertälje, 1970. P. 449–472.

References

1. Vdovichenko, V. P., Bronskaja, G. M., Koshheev, Ju. A. & Ambrushkevich, A. Ju. (2010). Problema vybora antiaritmicheskogo veshhestva pri farmakoterapii tahiaritmij. *Medicinskie novosti*, 11, 100–105. [In Russian].
2. Volkov, V. I., Strona, V. I. (2008). Dozozavisimyje i gendernyje osobennosti dejstvija jetacizina u bol'nyh IBS s zheludochkovymi narushenijami serdechnogo ritma. *Ukrainskyj terapevtychnyj zhurnal*, 4, 36–41. [In Russian].

3. Etatsyzyn u suchasniy praktytsi likuvannia sertsevykh arytmiy : Za materialamy VII Naukovo-praktychnoi konferentsii Asotsiatsii arytmolohiv Ukrainy (2017, 18–19 travnia, Kyiv). *Zdorovia Ukrainy*, 3, 28–29. [In Ukrainian].
4. Compendium – lekarstvennye preparaty. <https://compendium.com.ua/https://compendium.com.ua/info/119/etatsizin/> [In Russian].
5. Lishnevskaja, V. Ju. & Papuga, M. S. (2007). Jetacizin v korrekcii zheludochkovykh narushenij ritma u bol'nykh ishemicheskoy bolezni serdca pozhilogo vozrasta. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 7, 87–90. [In Russian].
6. Nedostup, A. V. (2009). Jetacizin: mesto v lechenii aritmij. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 4, 62–68. [In Russian].
7. Pavlov, E. G., Chapurnyh, A. V. & Solov'ev, O. V. (2010). Primenenie jetacizina v kombinirovannoj terapii recidivirujushhej fibrilljacii predserdij. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 1, 64–70. [In Russian].
8. Skybchuk, V. A. & Solomenchuk, T. M. (2018). Fibryliatsiia peredserd. Lviv. [In Ukrainian].
9. Sychev, O. S., Romanova, E. N. & Sribnaja, O. V. (2016). Rezul'taty klinicheskogo issledovanija «Ocenka jeffektivnosti i bezopasnosti preparata jetacizin u bol'nykh s narushenijami ritma bez vyrazhennoj organicheskoy patologii serdca». *Arytmolohiia*, 3. https://www.olfa.ua/admin/files/products/etacizin/Etacizin_Sichov.pdf [In Russian].
10. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) «Fibryliatsiia peredserd». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 15.06.2016 r. № 597. [In Ukrainian].
11. Chapurnyh, A. V. (2008). Jeffektivnost' jetacizina v kombinirovannoj terapii recidivirujushhej fibrilljacii predserdij. *Vestnik aritmologii, pril. A*, 57. [In Russian].
12. Harrison, D. C., Winkle, R. A., Sami, M. & Mason, J. W. (1981). Encainide: a new and potent antiarrhythmic agent. In *Cardiac Arrhythmias, A Decade of Progress*, Harrison, D. C. (ed.), p. 316. G. K. Hall Medical Publishers: Boston, Massachusetts.
13. Katzung, B. G. (2009). *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th ed. N. Y.
14. Lei, M., Wu, L., Terrar, D. A. & Huang, C. L-H. (2018). Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*, 138(17), 1879–1896.
15. Muhiddin, K. A., Turner, P. (1985). Is there an ideal antiarrhythmic drug? A review – with particular reference to class I antiarrhythmic agents. *Postgraduate Medical Journal*, 61, 665–678. <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/61/718/665.full.pdf>
16. Opie, E. H. (1980). Drugs and the heart: IV. Antiarrhythmic agents. *Lancet*, 1(8173), 861–868.
17. Schwartz, P. J. & Zaza, A. (1992). The Sicilian Gambit revisited, theory and practice. *Eur. Heart J.*, 13, 23F–29F.

18. Singh, B. N. (1993). Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact. *Eur. Heart J.*, 14 (suppl. H), 14–23.
19. Singh, B. N., Hauswirth, O. (1974). Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *American Heart Journal*, 87, 367–382.
20. Singh, B. N., Williams, V. E. M. (1972). A fourth class of anti-dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials, and on other features of cardiac function. *Cadiovascular Research*, 6, 109–119.
21. Singh, B. N., Cho, Y. W. & Kuemmerle, H. P. (1981a). Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs: a review and overview, part I. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 19(4), 139–151.
22. Singh, B. N., Cho, Y. W. & Kuemmerle, H. P. (1981). Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs: a review and overview, part II. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 19(5), 185–199.
23. Sokolova, E., Ofrosimova, P., Rudzitis, A. & Kalejs, O. (2021). Exercise stress test in patient with persistent form of atrial fibrillation receiving treatment with Class Ic antiarrhythmic drugs after sinus rhythm restoration / International Research Conference On Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice 2021: 24–26 March 2021, Riga, Latvia: Riga Stradins University. P. 134
24. Sokolova, E., Strelnieks, A., Kokina, B., Rudzitis, A., Lejnieks, A. & Kalejs, O. (2021). Inotropic function of myocardium in patients with persistent form of atrial fibrillation receiving antiarrhythmic drugs class Ic/ International Research Conference On Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice 2021: 24–26 March 2021, Riga, Latvia: Riga Stradins University.
25. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology (1991). *Circulation*, 84(4), 1831–1851. doi: 10.1161/01.cir.84.4.1831
26. Williams, V. E. M. (1992). Classifying anthiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J. Clin. Pharmacol*, 32, 964–977.
27. Williams, V. E. M. (1970). Classification of anti-arrhythmic drugs. In: Symposium on Cardiac Arrhythmias, Sandfte, E., Flensted-Jensen, E., Olesen, KH. eds. Sweden, AB ASTRA, Södertälje, 1970, 449–472.

N. M. SYDOROVA

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

**Antiarrhythmic Drug Classification Updates:
The King's Gambit for Researchers and Practitioners?
Analytical literature review**

Summary

Recently, arrhythmologists have noted that the classification of antiarrhythmic drugs, first proposed by V. Williams in 1970, is outdated and does not meet current requirements, does not take into account both drugs that were used earlier (adenosine, atropine, potassium, magnesium, digoxin, etc.) and new drugs that affect heart rhythm and conductivity (ranolazine, ivabradine, nicorandil, etc.). The old classification also does not take into account drugs whose use is associated with a lower incidence of rhythm disturbances and produce an indirect antiarrhythmic effect (for example, statins, blockers of the renin-angiotensin system, omega-3 polyunsaturated fatty acids). In addition, the V. Williams classification does not take into account that one antiarrhythmic drug can simultaneously have properties of different classes. Modern arrhythmology opens up new goals for the therapy of heart rhythm and conduction disorders, which creates the prerequisites for changing the approach to the classification of such drugs.

The first attempt to change the classification of antiarrhythmic drugs was made in 1991 and was named from its developers «The Sicilian Gambit», but it was not widely implemented. In 2018, a completely new classification of antiarrhythmic drugs was proposed, which took into account all relevant and promising goals. The classification, which, by analogy with the previous one, may be called the «Oxford Gambit», included all drugs that affect heart rate and conduction and determined the scope of future research and the search for completely new means aimed at new goals. Although this classification is rather complex, it fully reflects the complexity and multi-vector nature of the development of modern arrhythmology and provides new opportunities not only for new drugs, but also for antiarrhythmic drugs introduced in the «pre-evidence based era». This review demonstrates the advantages of the new classification and its significance for the development of arrhythmology and the prospects for research on antiarrhythmic drugs using the example of the drug ethacizine.

Key words: *arrhythmology, ethacizine, new goals of antiarrhythmic therapy, vagus-associated cardiac arrhythmias, treatment.*

Н. Н. СИДОРОВА

Українська військово-медична академія, г. Київ, Україна

**Обновления классификации антиаритмических средств:
королевский гамбит для исследователей и практиков?
Аналитический обзор литературы**

Резюме

В последнее время врачи-аритмологи отмечают, что классификация антиаритмичных препаратов, впервые предложенная V. Williams в 1970, устарела и не отвечает современным требованиям, не учитывает как препараты, которые использовали ранее (аденозин, атропин, калий, магний, дигоксин и т. д.), так и новые препараты, влияющие на ритм и проводимость (ранолазин, ивабрадин, никорандил т. д.). Старая классификация также не учитывает препараты, применение которых ассоциировано с меньшей частотой развития нарушений ритма и производят опосредованное антиаритмическое воздействие (например, статины, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты). Кроме того, в классификации V. Williams не учтено, что один антиаритмический препарат может одновременно иметь свойства разных классов. Современная аритмология открывает новые цели для терапии нарушений ритма и проводимости, что создает предпосылки для изменения подхода к классификации таких средств.

Первая попытка изменить классификацию антиаритмических препаратов была сделана в 1991 г. и получила название от ее разработчиков «Сицилийский гамбит», однако она не была широко имплементирована. В 2018 предложена совершенно новая классификация антиаритмических средств, которая учла все актуальные и перспективные цели. Классификация, которую по аналогии с предыдущей можно назвать «Оксфордский гамбит», включила все препараты, влияющие на сердечный ритм и проводимость, и определила круг будущих исследований и поиска совершенно новых средств, направленных на новые цели. Хотя эта классификация является довольно сложной, она полностью отражает сложность и мультивекторность развития современной аритмологии и предоставляет новые возможности не только новым препаратам, но и антиаритмическим средствам, введенным еще в «додоказательную эру». В представленном обзоре на примере препарата этацизин продемонстрированы преимущества новой классификации и ее значение для развития аритмологии и перспектив исследований антиаритмических препаратов.

Ключевые слова: аритмология, этацизин, новые цели антиаритмической терапии, вагус-ассоциированные нарушения сердечного ритма, лечение.

Стаття надійшла до редакції 03.09.2021