

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ПОИСК НОВЫХ МЕТОДОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АРИТМИЙ СЕРДЦА

Мороз В.М., Липницкий Т.Н.

Винницкий национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Эффективность фармакотерапии аритмий сердца не превышает 70%; частота побочных эффектов антиаритмических препаратов, требующих их отмены, достигает 10-30%. Необходимость совершенствования методов лекарственной терапии аритмий является очевидной. Авторы предлагают новые принципы патогенетической терапии аритмий сердца, основанные на нормализации барьерной и распределительной функций сарколеммы, а также на коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса. Одновременно с антиаритмическими препаратами, нормализующими функцию ионных каналов, рекомендуется использовать мембранопротекторные средства.

Ключевые слова: лечение аритмий сердца, антиаритмические препараты, мембранопротекторные средства, внутриклеточный ионный дисбаланс.

Несомненный прогресс в использовании технических средств лечения аритмий сердца (АС) обусловлен тем, что существующие методы лекарственной терапии нарушений ритма эффективны только в 50-70%, а частота побочных эффектов антиаритмических препаратов (ААП), требующих их отмены, достигает 10-30% [14]. Необходимость совершенствования методов фармакотерапии АС является очевидной, поскольку она является основным и сравнительно доступным методом лечения АС и предупреждения внезапной аритмической смерти [6].

Общеизвестно, что электрическая активность сердца обусловлена периодическими изменениями трансмембранного градиента концентраций ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ и Mg^{2+} , вследствие чего возникает разность электрических потенциалов. Нарушения распределения перечисленных катионов между межклеточной жидкостью и цитозолем сердечных миоцитов приводят к изменениям электрической активности сердца, что проявляется нарушениями ритма сердечной деятельности [12,13,15]. Подобные аномалии могут быть следствием даже незначительных изменений в функционировании механизмов, обуславливающих генерирование нормального потенциала действия. В случаях же грубых нарушений барьерной и распределительной функций клеточных мембран могут возникать необратимые изменения электрических свойств клеток и полная дезорганизация функций всего сердца, несовместимая с жизнью. Следовательно, в патогенетическом отношении АС являются следствием нарушения катионтранспортной функции клеточных мембран и развития внутриклеточного ионного дисбаланса [1,12].

Цель работы состояла в критическом анализе ли-

тературных данных и собственных клинико-экспериментальных исследований с целью поиска новых принципов и методов патогенетической фармакотерапии АС.

Авторы многих монографий и учебных пособий [2, 6, 13, 15] в разделах о патогенезе АС акцентируют внимание читателей на механизмах формирования очагов аритмогенеза (re-entry, спонтанной диастолической деполяризации, триггерной активности кардиомиоцитов). Не подлежит сомнению, что эти механизмы имеют большое значение в развитии АС. Но при назначении дифференцированного патогенетического лечения использовать их определение практически возможно только при купировании суправентрикулярных форм пароксизмальной тахикардии (например, блокада атриовентрикулярного соединения верапамилом или АТФ при ортодромной форме тахикардии у больных синдромом WPW), при парасистолии и «пируэт»-тахикардии [6, 4]. При других формах нарушений ритма, особенно желудочковых АС, использовать их невозможно из-за отсутствия клинических методов определения патогенеза АС. Но главное состоит в том, что перечисленные патогенетические механизмы формирования АС являются, по существу, лишь следствием нарушения распределительной и барьерной функций клеточных мембран и внутриклеточного ионного дисбаланса. В связи с этим, в дифференцированной терапии АС более перспективным и рациональным может стать лекарственная коррекция многочисленных функций сарколеммы мембранопротекторными средствами с одновременным применением этиотропных методов лечения.

Принято считать, что внутриклеточный дисбаланс

Последовательность развития патогенетических механизмов и нарушения электрической стабильности миокарда при остром коронарном синдроме и методы их фармакологической коррекции

№	Этапы развития патологического процесса	Патогенетические механизмы	Принципы патогенетической терапии	Методы фармакотерапии
1.	Острое нарушение коронарного кровообращения (спазм коронарных сосудов, тромбоз)	Нарушение энергообразования в митохондриях. Активация ПОЛ. Дисфункция Na^+/K^+ -АТФазы	Восстановление коронарного кровотока	Фибринолитическая терапия, аортокоронарное шунтирование и др.
2.	Повышение проницаемости клеточных мембран	Деструктивное влияние фосфолипаз, протеаз и других продуктов ПОЛ.	Ингибиторы фосфолипаз и протеаз, уплотнители мембран	Денситонеры мембран (Ритмокор, Сальмагин и др)
3.	Утечка ионов K^+ из клеток в межклеточное пространство, локальное увеличение концентрации ионов K^+	Гипополяризация клеточных мембран, патологическая активация Na^+ и (или) Ca^{2+} ионных каналов.	Уплотнители мембран, модуляция ионных механизмов реполяризации мембран и потенциала покоя.	Денситонеры мембран модуляторы конечной фазы реполяризации мембран (?)
4.	Дисфункция ионных каналов, прогрессирующий внутриклеточный ионный дисбаланс	Накопление в цитозоле миоцитов аритмогенных концентраций ионов Na^+ , Ca^{2+} и воды	Частичная блокада ионных каналов, активация Na^+/K^+ -АТФазы	Блокаторы Na^+ -, Ca^{2+} - или (и) K^+ -каналов, препараты калия и магния.
5.	Деструкция билипидного слоя клеточных мембран продуктами ПОЛ	Образование «перекисных кластеров», «электрический само-пробой» мембран	Неизбежная гибель кардиомиоцитов	Фармакотерапия неэффективна

ионов, как основной патогенетический механизм нарушения электрической активности клеток, развивается вследствие дисфункции ионных каналов и энергозависимых насосов клеточных мембран [11,13,15]. Этот принцип положен в основу классификации антиаритмических препаратов, используется при создании новых лекарственных средств и в разработке новых, более эффективных, методов лечения АС. Из этого следует, что в настоящее время частичная блокада или активация функций ионных каналов рассматривается как наиболее рациональные и эффективные методы лечения и предупреждения АС [6].

Между тем общеизвестно, что антиаритмическая эффективность блокаторов ионных каналов не всегда удовлетворительна, так как, во-первых, не существует доступных методов определения патологически активированных ионных каналов и, во-вторых, не всегда ионные каналы «повинны» в цитоплазматическом ионном дисбалансе. Практически индивидуальный выбор эффективного препарата производится лишь на основе элементарного клинического эмпиризма. Не оспаривая научную и практическую значимость фармакологической регуляции функции ионных каналов, напомним, что потенциальный риск побочных эффектов блокаторов ионных каналов (в том числе, и аритмогенных) достигает 10-29% [14]. Мы полагаем, что недостаточная результативность фармакотерапии АС обусловлена, прежде всего, влиянием лекарственных средств не на все механизмы развития патогенеза нарушений ритма. Многочисленными исследованиями проницаемости сарколеммы доказано, что ионы Na^+ и Ca^{2+} могут поступать в клетку непосредственно через билипидный слой мембраны, минуя ионные каналы [3,5], что повышает степень внутриклеточного ионного дисбаланса и может быть причиной «агрессивного» тече-

ния АС. Очевидно, что необходимость в защите клеточных мембран и уменьшение их патологической проницаемости следует рассматривать как обязательный компонент комплексной терапии АС [11].

На основании анализа многочисленных исследований патогенеза АС, нами составлена таблица последовательных этапов повреждения клеточных мембран, нарушения их проницаемости, барьерной и распределительной функций, которые приводят к дисфункции ионных каналов и электрической нестабильности миокарда.

Следовательно, мы полагаем, что многочисленные неудачи при лечении АС обусловлены тем, что современная антиаритмическая терапия, основу которой составляют блокаторы натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов, представляет собой односторонний подход к коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса. Блокада патологически активированных ионных каналов не может обладать 100%-й эффективностью, поскольку фармакологические воздействия направлены лишь на одно звено патогенеза АС.

С целью изучения влияния медикаментов на проницаемость сарколеммы нами разработана мембранодеструктивная модель АС, основанная на введении животным индукторов ПОЛ [7], и показана высокая антиаритмическая эффективность мембранопротекторных препаратов (НС-2, ритмогора и сальмагина). Значение ED_{50} препаратов НС-2 и ритмогора на порядок выше соответствующем значений блокаторов ионных каналов при достаточно высоком антиаритмическом индексе, превосходящем индекс препарата сравнения (амиодарона) [8,10]. Нами предложено также включить мембранопротекторные средства в классификацию ААП [9]. Получено разрешение Фармакологического центра Украины на клиническое

испытание этих препаратов. Мы убеждены в целесообразности поиска новых препаратов с подобной фармакодинамикой в качестве потенциальных антиаритмических средств, отличающихся безопасностью их применения в комбинации с блокаторами ионных каналов.

В повседневной клинической практике используется только первый и четвертый принципы терапии АС. Коррекция электролитных нарушений в настоящее время ограничивается внутривенными вливаниями растворов хлорида калия, панангина (аспаркама) и сульфата магния. Полагают, что эти ионокорректоры повышают эффективность и безопасность применения ААП [6, 11, 13]. Однако терапевтическая эффективность сульфата магния доказана только при «пируэт»-тахикардии и при АС, возникающих при гликозидной интоксикации. При других патогенети-

ческих формах АС антиаритмическое действие ионокорректоров оценить практически невозможно. В экспериментах на животных их эффективность также невысока [10]. Нами успешно разрабатываются принципиально новые подходы и методы коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса как патогенетического механизма нарушений электрической стабильности миокарда.

Мы полагаем, что в отличие от комбинированного применения различных блокаторов ионных каналов, при котором может быть суммация их побочных эффектов, принцип комплексной патогенетической терапии АС с учетом возможности фармакологических влияний одновременно на различные звенья патогенеза электрической нестабильности миокарда заслуживает дальнейшего изучения и последующего внедрения в клиническую практику.

Литература

1. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение / Под ред. Д.Мандела. Пер. с англ. В 3-х т. М.: Медицина.- 1996.- Т. 1.- С. 107-177.
2. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение / Под ред. Д.Мандела. Пер. с англ. В 3-х т. М.: Медицина.- 1996.- Т. 2.- С. 402-405.
3. Владимирюв Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов// Патол. физиол. и эксперим. мед.- 1989.- № 4.- С.
4. Дошицин В.Л., Орлов Ю.М., Лапин А.Ю. Приобретенный феномен и синдром Q-T// Клин. мед.- 1989.- № 3.- С. 140-145.
5. Кагава Я. Биомембраны. М.: «Высшая школа».- 1985.- 290 с.
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей.- СПб.: «Фолиант».- 1998.- 648 с.
7. Липницкий Т.Н., Козловский В.А., Кутняк В.П. Экспериментальная мембранодеструктивная модель аритмий сердца// Бюл. exper. биол. и мед.- 2003.- № 6.- С. 718-720.
8. Липницкий Т.Н., Козловский В.А. Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование эффективности денситонеров мембран// Рос. кардиол. журн.- 2003.- № 2 (40).- С. 72- 76.
9. Липницкий Т.Н., Козловский В.А. О рабочей классификации антиаритмических препаратов, основанной на патогенетическом принципе лечения нарушений ритма сердца// Вр. дело.- 2002.- № 8.- С. 26-30.
10. Мороз В.М., Липницкий Т.М., Козловский В.О. Мембранопротекторні антиаритмічні засоби. Вінниця.- 2005.- 200 с.
11. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина.- 1986.- С.152-160.
12. Физиология и патофизиология сердца/ Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х т. Пер. с англ. М.: Медицина.- 1988.- Т.1.- С. 90-127.
13. Фагорос Р. Антиаритмические средства. Практическое руководство. Пер. с англ/ Под ред. Звартау Э.Э.- СПб.-2002.- 180 с.
14. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментознорезистентных аритмий// Рос. кардиол. журн.- 2001.- № 2.
15. Marriott H., Conover M. Advanced Concepts in Arrhythmias. New York.- 1998. 378 p.

Abstract

Efficacy of cardiac arrhythmias (CA) pharmacotherapy does not exceed 70%; incidence of adverse effects, causing treatment discontinuation, is as high as 10-30%. The need for CA pharmacotherapy improvement is obvious. The authors propose new methods for CA pathogenetic treatment, based on normalization of barrier and distributional sarcolemma functions, and intracellular ion dysbalance correction. Antiarrhythmics normalizing ion channel function should be combined with membrano-protective agents (rhythmocor, salmagin, etc.).

Keywords: Cardiac arrhythmias' treatment, antiarrhythmics, membrano-protective agents, intracellular ionic dysbalance.

Поступила 30/09-2005