

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

НЕСКОЛЬКО СЛОВ ОБ ИСТОРИИ И ПЕРСПЕКТИВАХ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРИТМИЙ

Котляров А.А.

г. Саранск

Нарушения ритма и проводимости сердца (НРС) или аритмии, как правило, являются осложнениями патологических процессов. Однако их опасность может превышать риск самого заболевания. Например, эпизоды болевой или безболевой ишемии миокарда при стабильной стенокардии напряжения I-II ФК редко угрожают жизни пациента, но результатом приступа может стать такое нарушение электрофизиологии сердца, которое приведет к запуску жизнеопасных аритмий [1, 2]. Поэтому, возможно, что, вслед за выделением в самостоятельную нозологию ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, международные ассоциации врачей выделят и аритмическую болезнь сердца.

Основным методом лечения НРС является фармакотерапия. История формирования современных противоаритмических средств началась с применения хинина. Его антиаритмическое действие было обнаружено случайно у больного, который страдал малярией с одновременным мерцанием предсердий, и против малярии принимал хинин, эффект описал Wenkebach в 1914 году. Вскоре после этого было установлено, что при аритмиях более эффективным является хинидин - правовращающий изомер хинина [3].

Еще совсем недавно выбор противоаритмических препаратов был очень скудным. В справочнике «Фармакодинамика лекарств», изданном в Братиславе в 1963 году под редакцией Франтишека Швеца, а также в монографии И.А. Черногорова «Нарушения ритма сердца» (1962) в обзоре средств, применяемых при лечении аритмий, препараты представлены примерно следующим образом:

- 1) лекарства, действующие посредством нервной системы (успокаивающие, снотворные средства, атарактики, холинолитические и симпатиколитические средства, симпатомиметики);
- 2) гликозиды наперстянки;
- 3) хининовые алкалоиды: хинин и хинидин; аймалин;
- 4) соли калия, магния и кальция;
- 5) синтетические местные анестетики и их производные (прокаин и прокаинамид или новокаин и новокаинамид);
- 6) тиреостатические средства, антигистаминные вещества, АКТИГ и кортикостероиды;
- 7) дифенил-гидантоин (дифенин).

Современная общепризнанная классификация противоаритмических средств (ПАС), предложена V. Williams в 1972 году [5] и модернизирована D. Harrison в 1979 году. Хинидин сульфат был первым из антиаритмиков позже вошедших в классификацию V. Williams. И, видимо, поэтому надолго определил философию применения и, глав-

ное, поиска средств с антиаритмической активностью. Большинство используемых экспериментальных моделей аритмий предполагали оценку противоаритмической активности исследуемых соединений в сравнении с хинидином. Поэтому длительный период времени лаборатории занимались, в основном, изучением средств с хинидиноподобными (мембраностабилизирующими) эффектами.

Появление 2, 3 и 4 классов противоаритмических средств не связано с направленным поиском ПАС. Почти все препараты применялись поначалу с другой целью. Лидокаин - как местноанестезирующее средство, дифенин - противосудорожное, пропранолол, амиодарон, верапамил - как средства при лечении ИБС, бретилия тозилат - как симпатолитик. Кроме того, целый ряд препаратов: сердечные гликозиды, препараты калия, магния, аденозин, М-холиномиметики, адреномиметики, некоторые транквилизаторы и антидепрессанты, успешно применяемые сегодня при лечении многих, в том числе и жизнеопасных, нарушениях ритма сердца, не включены в классификацию V. Williams [6]. Их предлагается объединить под названием «средства с противоаритмической активностью». Выход неплохой - к тому же, какая разница, под каким названием будут рассматриваться те или иные средства, если их эффект доказан, и они с успехом используются. Однако следует заметить, что классификации необходимы не только для того, чтобы облегчить процесс запоминания информации. Хорошо продуманная классификация должна определять направления изучения и поиска новых средств, новых подходов к лечению, то есть вести за собой проблему, а не только констатировать полученные факты.

Исследователями предпринимаются попытки по расширению и усовершенствованию классификации ПАС. Одной из наиболее удачных следует, видимо, считать систематизацию, предложенную членами рабочей группы по аритмиям Европейского общества кардиологов в докладе: «Новый подход к классификации антиаритмических препаратов, основанной на их действии на аритмогенные механизмы» (Сицилия, декабрь 1990). Авторами выделены ведущие аритмогенные механизмы, способствующие возникновению и поддержанию НРС, а так же электрофизиологические параметры (ЭФП), коррекция которых приведет к восстановлению и удержанию синусового ритма. Такие ЭФП названы «уязвимыми» параметрами (УП) аритмии (табл. 1). Для каждого УП предлагаются препараты, способные его коррегировать [7]. Как видно из таблицы, купирование аритмии может быть достигнуто не только блокадой ионного тока. Поэтому в систематизацию, наряду с классическими антиаритмиками, попали адреноми-

Таблица 1

Классификация механизмов аритмии на клеточном уровне с указанием «уязвимых параметров»
(из статьи «The Sicilian Gambit»)

Механизм аритмии	"Уязвимый параметр" (антиаритмический эффект)	Ионный ток, определяющий "уязвимый параметр", его коррекция
Автоматия:		
а) усиление нормального автоматизма	четвертая фаза ПД (угнетение)	Jf; JCa-T (блок)
		Jk (Ach) (акт)
б) патологический автоматизм	максимальный диастолический потенциал (гиперполяризация) или 4-я фаза ПД (угнетение)	Jk; Jk (Ach) (акт)
		JCa-L; JNa (блок)
Триггерная активность:		
а) ранняя постдеполяризация (РПД)	длительность потенциала действия (укорочение)	Jk (акт)
	или РПД (угнетение)	JCa-L; JNa (блок)
б) задержанные постдеполяризации (ЗПД)	перегрузка кальцием (разгрузка)	JCa-L (блок)
	или ЗПД (угнетение)	JCa-L; JNa (блок)
Повторный вход (зависимый от Na-каналов):		
а) вызванный изменением проводимости	возбудимость и проводимость (угнетение)	JNa (блок)
б) изменение рефрактерности	ЭРП (удлинение)	Jk (блок)
Повторный вход (зависимый от Ca-каналов):	возбудимость и проводимость (угнетение)	JCa-L (блок)
Другие механизмы:		
а) отражение	возбудимость (угнетение)	JNa; JCa-L (блок)
б) парасистолия	4-я фаза ПД (угнетение)	Jf (блок)

метики, M_2 -агонисты и антагонисты, препараты калия и магния. Такой подход расширяет и облегчает выбор средств при проведении фармакотерапии НРС.

В основе аритмии лежит запуск аритмогенного механизма, обусловленный нарушением функции ионных каналов при изменении свойств мембраны кардиоцитов. Поэтому вполне естественно предположить, что на ионные токи можно воздействовать не только напрямую, но и опосредованно - при помощи средств, восстанавливающих нормальное функционирование биомембран или препятствующих его нарушению. При таком варианте воздействия не имеет значения ни вид аритмогенного механизма, ни вид ионных каналов, чье функционирование нарушено. Вероятно, любые способы защиты биомембран могут способствовать купированию, либо предупреждению аритмий.

Нормализации функции мембраны можно добиться: 1) устранением повреждающего агента; 2) устранением последствий его воздействия. Первое достигается проведением этиотропной терапии. При аритмиях это применение антиангинальных, антигипертензивных препаратов, средств для лечения сердечной недостаточности, средств, нормализующих электролитный, кислотно-щелочной гоме-

остаз и т.д. Второе – восстановлением структуры и свойств биомембран, нормализацией клеточного метаболизма, снижением интенсивности процессов перекисного окисления липидов и др.

Структурным компонентом мембраны являются жирные кислоты (ЖК). В экспериментальных исследованиях установлено, что преобладание в структуре мембран насыщенных и мононенасыщенных ЖК (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая) оказывает аритмогенное действие, тогда как преобладание полиненасыщенных ЖК (олеиновая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая) – противоаритмическое [8, 9, 10]. Продукты метаболизма ЖК – простагландины тоже влияют на патогенез аритмий: тромбоксан (TXA_2) обладает проаритмическим действием, простациклин (PGI_2), наоборот - антиаритмическим эффектом [8, 11]. Примечательно, что PGI_2 укорачивает продолжительность синусового цикла, антеро- и ретроградного эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного соединения [8, 11] и поэтому его эффект не может быть объяснен мембраностабилизирующим влиянием.

В последнее время возобновился интерес к влиянию аминокислот, антиоксидантов, антигипоксантов и других

метаболически активных средств на возникновение и течение аритмий. Получены данные о способности антиоксидантов, антигипоксантов, аминокислот потенцировать действие антиаритмиков, а также доказано наличие у некоторых из них собственной противоаритмической активности [12, 13, 14, 15, 16]. Особенно привлекательным свойством перечисленных средств является сочетание достаточной эффективности с безопасностью при длительном применении. Это позволяет надеяться на создание принципиально нового класса противоаритмических препаратов.

Очевидно, что противоаритмическая активность жирных кислот, простагландинов, антиоксидантов, антигипоксантов, аминокислот обусловлена мембранопротекторным действием. Таким образом, средства, нормализующие функционирование мембран кардиоцитов, а, значит, и ионных каналов, за счет коррекции структурных изменений и на-

рушенного метаболизма могут быть выделены в самостоятельный класс антиаритмических препаратов. А классификация ПАС представлена в следующем виде:

1 класс – средства, эффект которых обусловлен блокадой ионных каналов и угнетением основных электрофизиологических параметров (ЭФП) сердца (блокаторы).

2 класс – средства, способные активировать ионные токи, например, адреномиметики и холинолитики (активаторы).

3 класс – средства, нормализующие функцию биомембран кардиоцитов, а, значит, и ионных каналов (нормализаторы или модуляторы).

При таком варианте группировки раскрываются основные возможности фармакотерапии при лечении аритмий и определяются направления поиска новых противоаритмических препаратов.

Литература

1. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. -М.: Медицина, 1985. -192с.
2. Дошицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Российский кардиологический журнал. 1999. №1. С.46-51.
3. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств. -Братислава, 1963. Т.2. С.451-476.
4. Черногоров И.А. Нарушения ритма сердца. -М.: Медгиз, 1962. -371с.
5. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. -М.: Медицина, 1984. -208с.
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. -С.Петербург: ИКФ «Фолиант», 1998. -640с.
7. The Sicilian Gambit // Circulation. 1991. V.31, №2. P.1318-1338.
8. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Российский медицинский журнал, 2000, №2, С.54-56.
9. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic Effects of Polyunsaturated Fatty Acids // Circulation. 1996. V.94. P.1774-1780.
10. Christensen J.H., Christensen M.S., Dyerberg J., Schmidt E.B. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a doseresponse study with n-3 fatty acids // American Journal of Clinical Nutrition. 1999. V.70, №3. P.331-337.
11. Charnock J.S. Lipids and arrhythmias // Prog. Lipid Res. 1994. V.4. P.355-385.
12. Балашов В.П. Противоаритмическая активность соединений метаболического типа действия и их комбинации с традиционными противоаритмическими средствами / Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Купавна. -1994.
13. Артюков О.А. Противоаритмическая активность мексидола в сочетании с некоторыми традиционными антиаритмиками / Автореф. дис. канд. мед. наук. -Саранск, 1997.
14. Балясова Н.М. Исследование противоаритмической активности аминокислот / Автореф. дисс. канд. мед. наук. -Купавна, 1998.
15. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Противоаритмическая активность бефола, суфана, мексидола, ТЗ-146 в сочетании с некоторыми антиаритмиками // Бюлл. экпер. биол. и мед. 1998. №5. С.544-547.
16. Балыкова Л.А. Экспериментально-клиническое исследование эффективности метаболической терапии нарушений ритма сердца / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. -Казань, 1999.

Поступила 20/03-2001

* * *