Рекомендована д.м.н., професором І.А.Зупанцем

УДК 615.3.616

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ ТА ПОШУК АНТИАРИТМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В.А.Волковий

Українська фармацевтична академія

Подані матеріали про електрофізіологічні механізми розвитку аритмій і про результати доклінічного вивчення препарату антиаритмічної дії, вилученого з чини посівної. Доведено, що на моделях строфантинової та адреналінової аритмії препарат в дозі 40 мг/кг маси має виражену антиаритмічну активність.

Правильне та ефективне застосування антиаритмічних засобів залежить, взагалі, від правильності встановлення діагнозу, розуміння електрофізіологічних основ порушення ритму, а також від знання механізмів дії лікарських засобів на нормальні та змінені серцеві клітини.

Основною характерною рисою серцевого м'язу є його електричне збудження (автоматія), при цьому властивості пресерцевих та шлуночкових м'язових волокон відрізняються від властивостей спеціалізованої провідної системи. В звичайних умовах клітини міокарду постійно знаходяться в стані ритмічної активності (збудженості), тому про їх потенціал спокою можна говорити лише умовно. В більшості клітин він складає близько 90 мВ і визначається майже цілком концентраційним градієнтом K^+. Серцева клітина у стані спокою (діастоли-поляризації) — фаза 4 (див. рис.) — має негативний заряд, обумовлений концентраційним градієнтом іонів K^+. Це означає, що в середині серцевої клітини концентрація іонів K^+ приблизно рівна 150 моль/л, а поза клітиною — близько 5 моль/л, що обумовлює негативний потенціал спокою, який становить для волокон передсердя 65-75 мВ, а для міофібрилів шлуночків — 90-95 мВ. На кривій трансмембранного електричного потенціалу стан спокою у фазі 4 (див. рис., А) представляє собою горизонтальний відрізок. Спеціалізовані волокна синусового вузла і системи Гіса-Пуркіньє в діастолі мають додаткові властивості, а саме повільної діастолічної активації (деполяризації), що відображено у вигляді похилого відрізка фази 4 (див. рис., Б).

Фаза активації (деполяризації) зображена на рис. як фаза 0. Вона характеризується тим, що

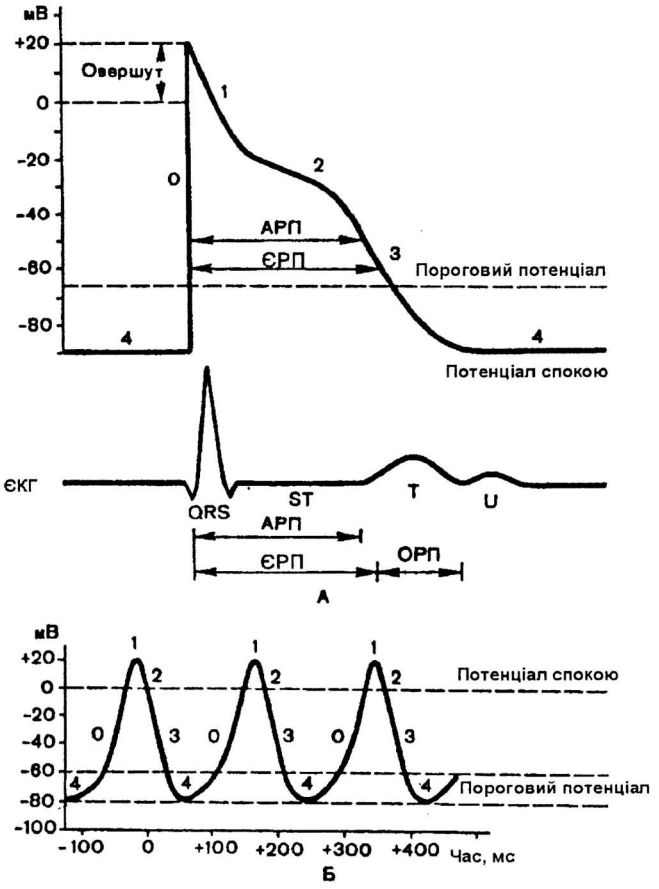

Рис. АРП — абсолютний рефрактерний період; ЕРП — ефективний рефрактерний період.

негативний потенціал спокою зменшується до критичної величини порогового потенціалу (близько — 60 мкВ), а потім швидко стає позитивним (до +60 мВ). В цій фазі відмічається швидкий рух іонів натрію в середину клітини, в результаті чого вона отримує позитивний заряд, а позаклітинне середовище стає негативно заряженим.

Фаза повернення в стан спокою (реполяризація) починається з ранньої швидкої реполяризації (фаза I на рис., А, Б), коли в клітину, мабуть, надходять іони хлору, далі вона переходить в повільну реполяризацію (фаза 2 на рис., А), коли в середину клітини повільно надходять іони Ca^{++}, і нарешті, здійснюється пізня реполяризація (фа-

за 3 на рис., А), яка асоціює з виходом калію з клітини. ЕКГ, яка реєструється з поверхні тіла, відображає сумовані трансмембранні потенціали міокарду: хвиля Р відповідає пресерцевій деполяризації, комплекс QRS — шлуночковій деполяризації, а саме фазі 0; сегмент ST — фазі 1 та 2, а зубець Т — фазі 3 на кривій трансмембранного потенціалу.

Порушення ритму серцевої діяльності можуть бути 3-х видів, а саме: 1) викликані порушенням автоматизму або генерації імпульсу; 2) порушення проведення імпульсів; 3) з'єднання автоматизму і провідності.

Порушення автоматизму є результатом зміни нормального механізму автоматизму, тобто уповільнення діастолічної фази 4 трансмембранного потенціалу. Внаслідок цього змінюються частота, ритм, місце початку імпульсації. Збільшення нахилу кривої у фазі 4 в клітинах синусового вузла призводить до тахікардії, а зменшення нахилу — до брадикардії або випаду імпульсу. Можуть мати місце збільшення або пригнічення автоматизму в нормальному ході ритму або збільшення автоматизму в ектопічному або латентному ході ритму. Фармакологічний вплив в цих випадках направлений на зміну нахилу кривої у фазі 4 порогового потенціалу і величини максимального діастолічного потенціалу. При появі автоматизму ектопічного осередка можна збільшити частоту імпульсів синусового вузла і тим самим гальмувати ектопічний осередок. Дія на нахил кривої у фазі 4 більш безпечна і ефективна. Багато антиаритмічних препаратів здатні змістити пороговий потенціал до 0 і тим самим сповільнити швидкість автоматизму. Але це впливає на розповсюдження імпульсу по серцю, що призводить до ризику розвитку блокади. В результаті зменшення максимального діастолічного потенціалу може збільшуватись частота ритму і пригнічуватися реакція м'язових фібрилів. Збільшення ж максимального діастолічного потенціалу спричиняє зменшення частоти ритму.

Автоматизм спеціалізованих волокон знаходиться під впливом оточуючого середовища і провідності волокон. Збільшення концентрації іонів кальцію в позаклітинній рідині зміщує пороговий потенціал до нуля і може пригнічувати автоматизм, тоді як низька концентрація іонів кальцію виявляє протилежну дію. Висока концентрація калію в позаклітинній рідині зменшує як максимальний діастолічний потенціал, так і нахил кривої у фазі 4, а низька концентрація калію дає протилежний ефект. Гіпоксія та розтягування міофібрилів призводить до збільшення автоматизму.

Порушення провідності — більш часта причина аритмії, ніж порушення автоматизму і передбачає: а) сповільнення або блокаду проведення імпульсів внаслідок недостатньої величини імпульсу для збудження волокон, через зменшення збудження волокон або в результаті прориву шляху проведення через загин волокон. Це призводить до тимчасових або довготривалих сіноатріальних, вибіркових або повних атріовентрикулярних блокад, а також до блокад на рівні передсердношлуночкового пучка, його ніжок і волокон Пуркіньє; б) "повернення збудження" і однонаправлену блокаду, яка призводить до атріовентрикулярних тахікардій сполук і шлуночкової тахікардії, мерехтіння та фібриляції шлуночків. Фармакологічні засоби при порушеній провідності часто ліквідують аритмію шляхом зміни частоти та ритму. Важливим є також відновлення нормального трансмембранного потенціалу спокою. Багато антиаритмічних засобів застосовується при аритміях, пов'язаних з механізмом "повернення збудження" завдяки їх здатності ще більше пригнічувати провідність в областях, де це порушення має місце.

Порушення автоматизму і провідності супроводжується подовженням фази 4 і зменшенням трансмембранного потенціалу, що приводить до аритмій за механізмом "повернення збудження". Деякі препарати (наприклад, новокаїнамід), які викликають погіршення провідності, зменшення нахилу у фазі 4 у волокнах системи Гіса-Пуркіньє, проявляють терапевтичну дію. Вони здебільшого дозволяють ізолювати ектопічний осередок.

Завдяки дослідженням останніх років антиаритмічні лікарські засоби розділені на п'ять груп. За електрофізіологічними властивостями виділяють 4 класи. У першому класі, для якого характерна блокада швидкого натрієвого каналу і місцева анестезія, виділяють три підгрупи: перша підгрупа — це хінідин, новокаїнамід, дізопірамід та ін. Препарати цієї підгрупи пригнічують фазу швидкої деполяризації та подовжують потенціал дії.

Друга підгрупа — місцеві анестетики (наприклад, лідокаїн). Ці препарати викликають невелике сповільнення фази швидкої реполяризації, скорочення потенціалу дії.

Третя підгрупа — препарати для прийому всередину (флекайнід, енкайнід, лоркайнід та ін.). Вони викликають виражене пригнічення фази деполяризації, але мало впливають на фазу реполяризації.

Другий клас представлений β-адреноблокаторами; третій клас — препаратами, що збільшують тривалість потенціалу дії (аміадорон); четвертий клас — блокаторами повільних кальцієвих каналів (верапаміл).

Фармакотерапія порушень серцевого ритму нерідко є для клініциста важкою задачею. Найтруднішим в лікуванні аритмій є вибір найадекватнішого препарату. Відомо, що на надшлуночкові аритмії краще діють хінідин, β-адреноблокатори, а при шлуночкових аритміях найбільш доцільно використовувати новокаїнамід. А такі пре-

парати, як аймалін, алапінін, аміадорон, пульснорма в однаковій мірі високоефективні незалежно від топіки аритмій.

Пошук і фармакологічне вивчення нових хімічних і рослинних комплексів біологічно активних речовин (БАР), що проявляють антиаритмічну дію, залишаються актуальною проблемою сучасної фармакології та медицини.

Природно, що перевага надається комплексним БАР з лікарських рослин, як найменш токсичним продуктам, які спроможні проявляти полівалентний характер дії. Останнє важливо при запобіганні гострому нападу аритмії, коли немає можливості знайти препарати, ефективні для даного її виду.

На двох моделях експериментальної аритмії нами вивчений комплекс, виділений з чини посівної (проф. Ковальов В.М., Шестко І.С., 1993 р.).

Строфантинову модель аритмії викликали у наркотизованих нембуталом (30 мг/кг внутрішньоочеревинно) кішок. Ампульний строфантин-К вводили внутрішньовенно 1 раз в дозі 0,07 мг/кг, потім через кожні 10 хв. по 0,01 мг/кг до появи аритмії. В основі цього виду аритмії лежить гальмування Na^+-K^+-АТФ-ази, що сприяє збільшенню внутрішньоклітинної концентрації Ca^{++}, порушенню електролітного балансу.

Адреналінову модель аритмії одержували швидким введенням здоровим кролям адреналіну в дозі 120-150 мг/кг у вигляді 0,1% розчину. Через 30 хв. кролям вводили внутрішньовенно досліджувану речовину, а потім знову внутрішньовенно аритмогенну дозу адреналіну. Аритмогенний ефект адреналіну обумовлений збільшенням провідності плазматичної мембрани для іонів Ca^{++}, що приводить до виникнення ектопічної пейсмекерної активності як в передсердях, так і в шлуночках.

Ефективна доза латифену (умовна назва комплексу з чини посівної) становить 40 мг/кг ваги тварини. Гостра токсичність для мишей — 4568 мг/кг, для щурів — 1780 мг/кг. Виходячи з механізмів розвитку строфантинової та адреналінової аритмії і фармакологічних властивостей латифену при доклінічному його вивченні, ми дослідили його вплив на дихання та окислювальне фосфорилювання мітохондрій кардіоміоцитів і ферментативне та аскорбатзалежне ПОЛ мікросом в системі in vitro. Було встановлено, що субстанція з чини посівної в дозах 40 мг в 1 мл буфера і латифен, з розрахунку 160 мг в 1 мл буфера, в системі in vitro не є роз'єднувальниками. Але вони інгібують процеси ПОЛ мікросом, проявляючи виражений антиоксидантний ефект (табл.).

Таблиця

Вплив субстанції з чини посівної і латифену на ПОЛ мікросом

№ п/п	Препарат	$ЛД_{50}$ мкг/мл	
		Ферментативне ПОЛ	Аскорбатзалежне ПОЛ
1	Субстанція з чини посівної	240	900
2	Латифен	200	1200
3	Іонол	500	480

Примітка. $ЛД_{50}$ — концентрація препаратів в мкг/мл, яка інгібує ПОЛ мікросом на 50%.

Вивчення механізмів антиаритмічної дії латифену продовжується (досліджується вплив препарату на вміст K^+, Ca^{++} та ін. всередині клітини та в позаклітинному середовищі).

ВИСНОВКИ

1. Найбільш вірогідним електрофізіологічним механізмом розвитку аритмій є порушення автоматизму і провідності електричних потенціалів.

2. З чини посівної виділений комплекс БАР, який проявляє виражену антиаритмічну дію на експериментальних моделях строфантинової та адреналінової аритмії.

3. Одним з позитивних аспектів впливу на перебіг аритмій є антигіпоксична та антиоксидантна дія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Косицкий Г.И. Физиология человека. — Москва: Медицина. — 1985. — С. 241-243.*
2. *Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. — СП б: Пеннократ, 1992. — С. 139-142.*
3. *Фесенко А.Ф. Чина посевная в условиях восточной лесостепи УССР. Новые культуры в народном хозяйстве и медицине. В 2-х частях. — Киев, 1976. — Ч. 2. — С. 24.*
4. *Чоник В.И., Дудченко Л.Г., Краснова А.И. Дикорастущие полезные растения Украины. — Киев: Урожай, 1983. — С. 397.*
5. *Экспериментальное и клиническое изучение антиаритмических средств. Фармакологический комитет МЗ Украины. Методические рекомендации. Издание официальное. — Киев, 1995.*

УДК 615.3.616

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ПОИСК АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.А.Волковой

Представлены материалы об электрофизиологических механизмах развития аритмии и о результатах доклинического изучения препарата антиаритмического действия, полученного из чины посевной. Доказано, что на моделях строфантиновой и адреналиновой аритмии препарат в дозе 40 мг/кг массы обладает выраженной антиаритмической активностью.

UDC 615.3.616

ELECTROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ARRHYTHMIA AND RESEARCH OF ARRHYTHMIC PREPARATIONS

V.A.Volkovoy

The work contains the materials about electrophysiological mechanisms of development of arrhythmia and the results of preclinical studing of a preparation with antiarrhythmic action which was made from china. It's proved that the preparation has expressed antiarrhythmic activity in the dose of 40 mg/kg of mass on the models of strophanthinic and adrenalinic arrhythmia.

Триває передплата

на журнал

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ

Індекс

74103 -для підприємств

74102 -для індивідуальних передплатників

Пізнайте новини фармації разом з нами!