

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*В.М. Мороз, Т.Н. Липницкий*

*Винницкий национальный медицинский университет*

**Ключевые слова:** аритмии сердца, новокаинамид, амиодарон, глюкозо-инсулин-калиевая (ГИК) смесь.

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, проблема дифференцированной патогенетической терапии аритмий сердца (АС) все еще далека от окончательного решения. В клинической практике это проявляется в том, что индивидуальный выбор эффективного антиаритмического препарата (ААП) в большинстве случаев базируется лишь на эмпирическом принципе, поскольку нет доступных методов определения патогенеза АС и прогнозирования эффективности назначаемого ААП [1—3]. Имеется также много нераскрытых механизмов в сложном патогенезе формирования эктопического «субстрата аритмий» [4—6]. Общеизвестно, что нарушения ритма сердца обусловлены одним из трех механизмов: аномальным автоматизмом, повторным входом возбуждения (re-entry) или триггерной активностью [5—7]. Но патогенез возникновения аномального эктопического автоматизма и нарушения проводимости, лежащих в основе перечисленных механизмов, все еще до конца не раскрыты.

Из основ электрофизиологии сердца известно, что в нарушении электрических свойств кардиомиоцитов основную роль играет активация натриевых, калиевых или кальциевых каналов, вследствие чего возникает внутриклеточный ионный дисбаланс. Следовательно, главную роль в фармакотерапии АС должны играть блокаторы или активаторы ионных каналов. Их использование в клинике в течение почти столетия подтвердило антиаритмическую эффективность у подавляющего большинства (50—70%) больных с АС. Однако, по меньшей мере, три фактора ограничивают достижение 100% антиаритмической эффективности: а) отсутствие клинического метода определения активированных ионных каналов; б) аритмогенные и другие побочные эффекты ААП; в) отрицательное влияние ААП (состоящих из сложных органических соединений) на белковые структуры сердца и других органов. Если электрическая активность

клеток миокарда обусловлена трансмембранными токами катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$ ), то логично предположить, что более рациональным и безопасным методом коррекции внутриклеточного дисбаланса ионов может быть повышение плазменного содержания тех катионов, цитозольная концентрация которых недостаточно высокая для нормальной электрической активности миокарда.

Цель исследований — поиск методов эффективной коррекции внутриклеточного дисбаланса ионов путем применения реполяризующей смеси, содержащей растворы хлоридов указанных выше катионов в определенных весовых соотношениях, и сопоставление их антиаритмической эффективности с блокаторами ионных каналов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперименты выполнены на 57 белых лабораторных крысах обоего пола весом 170—210 г. Наркотизированных нембуталом животных (40 мг/кг внутрибрюшинно) фиксировали и регистрировали ЭКГ во II отведении от конечностей. Выделены 6 групп по количеству испытуемых препаратов. Крысам I группы (контрольной) внутривенно вводили раствор аконитина (фирмы «Fluka Chemika», Швейцария) в дозе 35 мкг/кг. При необходимости дозы корригировали таким образом, чтобы экстрасистолическая бигеминия появилась через 2,5—4 мин после введения препарата. ЭКГ регистрировали при любых изменениях ритма сердца в течение 1 ч или до гибели животного. Крысам II группы сразу же после регистрации аконитин-индуцированной экстрасистолической аритмии внутривенно вводили 1% раствор новокаинамида в дозе 10 мг/кг, регистрируя ЭКГ в таком же порядке, как крысам I группы. Животным III группы лечили аконитиновые АС однократным внутривенным введением 0,5% раствора амиодарона (фирмы «Sanofi-Synthelabo», Франция) в дозе 10 мг/кг. Крысам IV группы после регистрации аконитиновых АС вводили 6% раствор ритмофора (фирмы

«ФарКос», Киев). Периодически регистрировали ЭКГ при изменении ритма сердца. В V группе внутривенно медленно животным вводили «реполяризирующую смесь»; крысам VI группы — глюкозо-инсулин-калиевую смесь (ГИК) по 0,05 мл через каждую минуту, имитируя капельное введение препарата. Статистическая обработка количественных показателей экспериментов проведена по методу вариационной статистики с использованием коэффициента Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из многочисленных экспериментальных моделей АС нами избрана аконитиновая модель аритмий, отличающаяся следующими преимуществами: а) аконитин активирует сарколеммальные  $\text{Na}^+$ -каналы, вследствие чего первоначально повышается цитозольная концентрация ионов  $\text{Na}^+$  и формируются очаги натрийзависимого аритмогенеза; б) в последующем включается  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменный механизм, возрастает цитозольная концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и появляются кальцийзависимые АС [8]. Установлено, что повышение входа в клетку ионов  $\text{Na}^+$  в 5 раз, начальная скорость поступления  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается в 25 раз [9]. Таким образом, внутриклеточный дисбаланс ионов изменяется, и поэтому новокаиномид может предупредить аконитин-индуцированные АС, но при развившихся нарушениях ритма он недостаточно эффективен. Кроме того, аконитиновая модель АС отличается прогрессирующим течением и без введения ААП приводит к гибели более 50% животных [8].

У крыс I (контрольной) группы экстрасистолическая бигеминия зарегистрирована у всех животных через 2,5—3,5 мин после введения раствора аконитина. В последующем она сменялась различными формами АС (табл. 1), а к 35—50-й мин опыта возникали эпизоды фибрилляции или трепета-

ния желудочков, идиовентрикулярный ритм, которые у части животных переходили в асистолию. В течение 1 ч погибли 4 крысы. Следует отметить, что некоторые крысы отличаются повышенной чувствительностью к аконитину. У них экстрасистолическая бигеминия возникала через 0,5—2 мин после медленного введения раствора аконитина. Поэтому 2 животных исключены из исследования. Во II группе после введения новокаиномид аконитин-индуцированные АС приобрели более доброкачественное течение: у них реже возникали желудочковые тахикардии, тахикардия torsade de pointes не зарегистрирована ни в одном случае, однако стабильный синусовый ритм (СР) был восстановлен только у 2 крыс. Внутривенная инфузия раствора амиодарона животным III группы способствовала восстановлению СР только на 2—5-й мин в 40% случаев, стабильный синусовый ритм зарегистрирован у 4 крыс, но к концу опыта оставались жизнеспособными 7. Высокую антиаритмическую эффективность проявил мембранопротекторный препарат «Ритмокор», который состоит из магниевой и калиевой солей глюконовой кислоты. При его внутривенном введении СР восстановился у 7 животных и сохранялся до конца эксперимента. Следует заметить, что препарат вводили малыми дозами 2—3 раза. В табл. 1 указана суммарная доза «Ритмокора».

Самую высокую антиаритмическую эффективность проявил разрабатываемый нами метод фармакологической модуляции ионных механизмов реполяризации и коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса. Предложенная реполяризирующая смесь состоит из неорганических солей катионов, которые принимают активное участие в конечной фазе реполяризации сарколеммы и, по-видимому, оказывают существенное влияние на отрицательный уровень мембранного потенциала покоя. Мы полагаем также, что модуляция процес-

Таблица 1. Эффективность антиаритмических препаратов и «реполяризирующей» смеси у крыс с аконитиновой моделью аритмий сердца

Группа	Принципы лечения	Препараты и их дозы	n	СР < 1 мин	СР > 1 мин	СР > 3 мин	СР > 5 мин	Стабильный СР
I	Контрольная группа	Аконитин 35 мкг/кг	10	2 (20 ± 6)	0	0	0	1 (10 ± 2)
II	Блокада ионных каналов	Новокаиномид 10 мг/кг	10	6 (60 ± 20)	1 (10 ± 2)	1 (10 ± 2)	2 (20 ± 6)	2 (20 ± 6)
		Амиодарон 10 мг/кг	10	1 (10 ± 2)	2 (20 ± 6)	3 (30 ± 10)	4 (40 ± 13)	4 (40 ± 13)
III	Защита клеточных мембран	«Ритмокор» 100 мг/кг	10	0	1 (10 ± 2)	2 (20 ± 6)	7* (70 ± 23)	7* (70 ± 23)
IV	Модуляция реполяризации и коррекция ионного дисбаланса	Реполяризирующая смесь	10	0	1 (10 ± 2)	0	9* (90 ± 30)	9* (90 ± 30)
		Поляризирующая смесь (ГИК)	7	4 (40 ± 13)	3 (30 ± 10)	0	0	0

Примечание. В скобках указано количество крыс в процентах.

\*  $P < 0,05$  по сравнению с Амиодароном.

Таблиця 2. Побочные эффекты действия антиаритмических препаратов и реполяризующей смеси у крыс с аконитин-индуцированными аритмиями сердца

Группа	Препараты и их дозы	n	Нарушения ритма и проводимости сердца						Выжило в течение 1-го часа
			желудочковая экстрасистолия	желудочковая пароксизмальная тахикардия	Авнуправленно-веретенообразная пароксизмальная тахикардия типа «пируэт»	фибриляция желудочков	агριο-вентрикулярные блокады	асистолия желудочков сердца	
I	Аконитин, 35 мкг/кг (контрольная группа)	10	10 (100 ± 33)	6 (60 ± 20)	4(40 ± 13)	8 (80 ± 26)	6 (60 ± 20)	4 (40 ± 13)	6 (60 ± 2)
II	Аконитин и новокаинамид, 10 мг/кг	10	10 (100 ± 33)	4 (40 ± 13)	0	2 (20 ± 6)	10 (100 ± 33)	4 (40 ± 13)	6 (60 ± 20)
III	Аконитин и амиодарон, 10 мг/кг	10	10 (100 ± 10)	2* (20 ± 6)	4 (40 ± 13)	6 (60 ± 20)	8 (80 ± 26)	3 (30 ± 10)	7 (70 ± 23)
IV	Аконитин и ритмокор, 100 мг/кг	10	10 (100 ± 33)	2* (20 ± 6)	1 (10 ± 3)	2* (20 ± 6)	6 (60 ± 20)	2 (20 ± 6)	8 (80 ± 26)
V	Аконитин и реполяризующая смесь	10	6 (60 ± 20)	1* (10 ± 3)	0	0	2* (20 ± 60)	0	10* (100 ± 33)

Примечание. В скобках указано количество крыс в процентах.  
\*P < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

са реполяризации уменьшает возможность патологической активации потенциалзависимых ионных каналов и возникновения электрической нестабильности миокарда. У крыс VI группы при дробном введении ГИК периодически появлялся регулярный синусовый ритм, но продолжительность его не превышала 1—2 мин. Попытки повысить дозу вводимого раствора у 3 животных привели к кратковременной кардиоплегии, которая продолжалась 2—5 с.

Совершенно очевидно, что с точки зрения клинического прагматизма в оценке ААП особую значимость приобретают два фактора: его антиаритмическая эффективность и безопасность применения. Широко используемые в настоящее время ААП обладают достаточно высокой эффективностью, что подтверждено широким применением их в клинической практике в течение многих десятилетий. В то же время частота побочных эффектов амиодарона и новокаинамида достигает 27 и 21% соответственно [10]. Анализ изменений ЭКГ исследуемых животных до и после внутривенного введения амиодарона и новокаинамида подтвердил, что при купировании аконитин-индуцированных АС появляются новые патогенетические формы нарушений ритма (табл. 2). Применение «Ритмокора» и реполяризующей смеси, напротив, предупреждает появление новых патогенетических форм АС.

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют, что использование для лечения аконитиновых АС только блокаторов сарколеммальных ионных каналов недостаточно для получения высоких положительных результатов. Мы полагаем,

что патогенетическая терапия АС должна основываться на современных представлениях об их патогенезе. Многие исследования показали, что патологической активации ионных каналов предшествует повышение проницаемости плазматических мембран миоцитов вследствие повреждающего действия липаз и протеаз, образующихся при ишемии миокарда и активации перекисного окисления липидов [11, 12]. Это приводит к дисфункции ионных каналов и внутриклеточному ионному дисбалансу с повышением цитозольных концентраций аритмогенных катионов. Очевидно, что комбинированная терапия АС должна основываться не на одновременном использовании нескольких блокаторов ионных каналов, а на сочетании их с уплотнителями клеточных мембран (денситонерами) [13] и корректорами внутриклеточного ионного дисбаланса.

Следует полагать, что с учетом клинического значения разрабатываемых нами принципиально новых методов фармакотерапии АС необходимы дальнейшие исследования эффективности предлагаемых препаратов с использованием внутриклеточной концентрации аритмогенных ионов.

#### ВЫВОДЫ

1. Фармакологическая защита клеточных мембран кардиомиоцитов с применением «Ритмокора» у крыс с аконитиновой моделью аритмий сердца обладает антиаритмической активностью, которая превосходит эффективность амиодарона и новокаинамида.

2. При Na<sup>+</sup>-зависимых аритмиях сердца модуляция ионных механизмов реполяризации и коррек-

ція внутриклеточного іонного дисбаланса реполяризуєть сумішшю значительно превосходит антиаритмическую эффективность ГИК-смеси и амиодарона.

3. Применение у крыс терапевтических доз «Ритмокор» и реполяризующей смеси не осложняется аритмогенными и другими побочными эффектами.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдалла Агнан, Мазур Н.А., Шестаков Н.В., Сумароков А.Б. Аритмогенное действие антиаритмических средств: частота, возможные механизмы и врачебная тактика // Кардиология.— 1990.— Т. 30, № 1.— С. 95—100.
2. Бобров В.А., Купновицкая И.Г. Проаритмические эффекты антиаритмических препаратов // Кардиология.— 1991.— Т. 31, № 10.— С. 82—86.
3. Беркенблит М.Я., Розенштраух Л.В. Электрофизиология сердца.— В кн.: Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей.— В 4 т.— М.: Медицина, 1992.— Т. 1.— С. 18—22.
4. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патол. физиол. и эксперим. тер.— 1989.— № 4.— С. 7—18.
5. Геннис Г. Биомембраны. Молекулярная структура и функции: Пер. с англ.— М.: Мир, 1997.— 622 с.
6. Каверина Н.В., Сенова З.П. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца.— М.: Медицина, 1981.— 71 с.

7. Карагезиан Х.С., Мандел В.Д. Электрофизиологические механизмы ишемического нарушения ритма желудочков: корреляция экспериментальных и клинических данных.— В кн.: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение: пер. с англ.— В 3 т. Под ред. В.Дж. Мандела.— М.: Медицина, 1992.— Т. 2.— С. 263—303.
8. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1992.— 544 с.
9. Лаздунский М., Рено Дж.Ф. Действие кардиотоксинов на ионные мембраны.— В кн.: Физиология и патофизиология сердца: пер. с англ.— В 2 т. Под ред. Н. Сперелакиса.— М.: Медицина, 1988.— Т.1.— С. 593—610.
10. Липницкий Т.Н., Дороган А.В., Рандин А.Г. и др. Клиническая эффективность и потенциальный риск комбинированной терапии амиодароном и хинидином больных мерцательной аритмией // Клин. мед.— 1992.— № 3—4.— С. 31—34.
11. Мороз В.М., Липницкий Т.Н., Козловский В.А. и др. Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование эффективности денситонеров мембран // Рос. кардиол. журн.— 2003.— № 2 (40)— С. 72—76.
12. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий // Рос. кардиол. журн.— 2001.— № 2 (28)— С. 68—75.
13. Kaster J.A. *Arrhythmias*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 477 p.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕЧНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В.М. Мороз, Т.М. Липницький

У 57 пацієнтів з аконітиною моделлю аритмій серця проведено порівняльну оцінку антиаритмічної активності блокувальних іонних каналів (новокаїнаміду й аміфарону) з мембранопротекторним препаратом «Ритмокор» та реполяризуєть сумішшю, до якої входили хлориди калію, кальцію і магнію. Встановлено, що антиаритмічна ефективність «Ритмокору» та реполяризуєть суміші у пацієнтів з аконітин-індукованими аритміями перевищують ефективність аміфарону, новокаїнаміду та глюкозо-інсулін-калієвої (ГІК) суміші.

## THE COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF DIFFERENT EXPERIMENTAL METHODS OF ANTIARRHYTHMIC TREATMENT

V.M. Moroz, T.N. Lipnitsky

On the models aconitine cardiac arrhythmias in 57 rats the comparative assessment has been held for antiarrhythmic efficacy of the ion channels blockers (Novocainamyd and Amyodaron) with membranoprotective preparation «Rhythmocor» and «polarizer mixture», that consists of potassium chloride, calcium chloride and magnesium chloride. It was discovered, that antiarrhythmic efficacy of «Rhythmocor» and «polarizer mixture» in rats with aconitine-induced arrhythmias, exceeds those of Amyodaron, Novocainamyd and glucose-insulin-potassium (GIP) mixture.