

Сравнительное изучение фармакологически активных препаратов при клеточной аритмии

М.В. Львов, Г.С. Казарян, А.А. Акопджанян

*Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: клеточная аритмия, электрокардиограмма (ЭКГ), эксплантаты эмбрионального миокарда

Аритмии характеризуются нарушением места и частоты возникновения импульсов, их регулярности и проводимости, то есть нарушением ритма сердечных сокращений. Частота нарушений ритма сердца в клинике внутренних болезней очень существенна, и аритмии занимают в общей структуре сердечно-сосудистой патологии второе место после ишемической болезни сердца. Известно, что в основе развития электрической неоднородности важная роль принадлежит ионам кальция, которые являются непосредственной причиной фибрилляции. Данные литературы показывают, что первостепенной причиной возникновения фибрилляции желудочков, при патологиях сердца, является резкое увеличение внутриклеточного Ca^{2+} посредством Na^{+} - Ca^{2+} обмена [4]. Эффективное применение антиаритмических средств зависит от точности диагноза, понимания электрофизиологических основ нарушения ритма, а также от знания механизмов действия лекарственных средств.

Данные литературы последних лет показывают, что при лечении аритмии сердца и инфаркта миокарда из всех антиаритмических веществ клиницисты предпочитают применять лидокаин, механизм его защитного действия на ишемизированный миокард связан со стабилизирующим действием на клеточные мембраны [1,2].

Целью настоящего исследования было изучение и сопоставление свойств некоторых известных антиаритмических веществ, которые являются и специфическими антагонистами ионов кальция.

Материал и методы

Клеточная аритмия воспроизводилась на эксплантатах эмбрионального миокарда кур 6-8-дневной инкубации введением раствора хлористого кальция в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Регистрация сокращений производилась при помощи фотоэлектрического эффекта [3]. Определялись молярные концентрации веществ, предупреждающих и устраняющих клеточную аритмию. У наркотизированных белых крыс аритмия воспроизводилась в/в введением хлористого кальция в дозах 200-250 мг/кг. Электрокардиограмма регистрировалась во II стандартном отведении на аппарате ЭЛКАР-2. Изучены известные антиаритмические вещества и специфические антагонисты ионов кальция—изоптин, нифедипин и сегонтин. Определялись минимальные дозы, устраняющие и предупреждающие возникновение аритмии. Каждая доза изучалась на 5 животных.

Результаты и обсуждение

На клеточной модели хлористокальциевой аритмии все изученные вещества, за исключением новокаинамида, в различной степени оказывали как профилактическое, так и лечебное действие.

Наиболее выраженные антиаритмические свойства обнаружены у специфического антагониста ионов кальция—изоптина, устраняющего аритмию в концентрации $2,2 \cdot 10^{-10}$ М. Менее выражена антиаритмическая активность нифедипина ($1,4 \cdot 10^{-8}$ М). Таким же значительным противоаритмическим действием обладал лидокаин, а также индерал и этмозин (таблица). В то же время сегонтин (специфический, но более слабый антагонист кальция, чем нифедипин и изоптин), а также хинидин устраняли хлористокальциевую аритмию в более высоких концентрациях. Новокаинамид практически лишен подобной активности.

Все изученные вещества после устранения аритмии в различной степени заметно замедляли частоту ритмических сокращений в среднем на 14%. Только хинидин значительно уменьшал амплитуду сокращений.

Сопоставление антиаритмических свойств веществ на модели хлористокальциевой аритмии у животных выявило несколько иную картину соотношений активности, хотя и общая направленность действия сохранялась. На данной модели наибольшую активность проявил лидокаин, который уже в дозе 0,3 мг/кг оказывал полное и длительное противоаритмическое действие.

Таким выраженным антагонизмом по отношению к хлористому кальцию не обладало ни одно из изученных веществ, и даже мощные специфические антагонисты кальция – изоптин и нифедипин. β -адреноблокатор индерал в опытах на животных оказался несколько слабее и уступал по активности этмозину, сегонтину и хинидину. Исходя из современных представлений о патогенетической роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии ИБС, механизм антиангинального действия антагонистов ионов кальция сводится к уменьшению механической работы сердца, потреблению кислорода и к улучшению кровоснабжения сердечной мышцы.

Причины сердечных аритмий разнообразны. Прежде всего это ишемия миокарда, пороки сердца (особенно митрального клапана), электролитные нарушения, изменения кислотно-основного состояния, различные интоксикации (например, при передозировке сердечных гликозидов), эндокринные заболевания, энергетические нарушения. При инфаркте миокарда частота возникновения аритмий достигает 90%

Накопление ионов кальция приводит к нарушению обмена генерирования энергии и соответственно понижению уровня активности АТФ-зависимых ферментов, в частности Na^+, K^+ - АТФ-аз, ответственных за поддержание мембранного потенциала клетки [6].

Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует также активации мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из них – арахидоновая кислота – может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани [5]. Антагонисты ионов кальция противодействуют этим нарушениям и осуществляют метаболическую защиту миокарда.

Установлено, что такие противоаритмические вещества, как новокаинамид, хинидин, этмозин, лидокаин значительно блокируют проводимость ионов натрия, вызывая гиперполяризацию и стабилизируют потенциал покоя, что приводит к замедлению проведения импульсов. За последние годы большую роль в генерации потенциала действия поврежденных ишемизированных миокардиальных клеток и клеток водителей ритма играет медленный вток (приток) внутрь ионов кальция [7,8]. Так как имеются очень сложные взаимоотношения между кальциевыми и калиевыми токами, многие вещества, не оказывающие прямого влияния на кальциевую проводимость мембраны, могут оказывать на нее косвенное воздействие посредством изменения

проницаемости ионов натрия и калия. Эти взаимоотношения еще больше усложняются при наличии различной степени патологических нарушений метаболизма миокарда.

На основе существования определенной связи между предупреждением смертельной фибрилляции и оптической плотности связанных ионов кальция, определяемых цитохимическим методом [2, 3], сопоставление известных противоаритмических веществ показало, что некоторые из них, особенно лидокаин и частично этмозин и хинидин, обладают способностью вытеснять ионы кальция из миокардиальных клеток. Не менее важное значение имеет их способность противодействовать экстракардиальному влиянию хлорида кальция.

Таблица

Сравнительная противоаритмическая активность веществ на клеточной модели хлористокальциевой аритмии на целом животном

Вещества	Минимальны е профилактич. концентраци и	Минимальны е лечебные концентраци и	Минимальны е антиаритмич. концентраци и, log M	Минимальны е антиаритмич. дозы, мг/кг
	клеточная модель, M			
Изоптин	$2.4 \cdot 10^{-11}$	$2.2 \cdot 10^{-10}$	-9.6576	0.5
Нифедипи н	$1.8 \cdot 10^{-9}$	$1.4 \cdot 10^{-8}$	-7.8539	0.5
Лидокаин	$2.4 \cdot 10^{-9}$	$2.1 \cdot 10^{-8}$	-7.6778	0.5
Индерал	$3.5 \cdot 10^{-9}$	$3.3 \cdot 10^{-8}$	-7.4815	2.5
Этмозин	$2.5 \cdot 10^{-8}$	$2.3 \cdot 10^{-7}$	-6.6383	2.4
Сегонтин	$1.5 \cdot 10^{-7}$	$1.5 \cdot 10^{-6}$	-5.8239	2
Хинидин	$3 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{-6}$	-5.5229	2
Новокаин амид	-	-	-	50

Учитывая результаты проведенных экспериментов стало очевидным, что интегрированный противокальциевый эффект лидокаина, равноценный таковому нифедипина и изоптина, сводится как к интракардиальному, так и экстракардиальному его влиянию. По-видимому, этим обусловлено значительное преимущество лидокаина перед другими антиаритмическими веществами при лечении инфаркта миокарда, так как конечный результат выраженного противокальциевого его действия придает ему наряду с антиаритмическими также определенные антиангинальные свойства.

Поступила 24.10.11

**Բջջային առիթմիայի ժամանակ դեղաբանական ակտիվ
պատրաստուկների համեմատական ուսումնասիրությունը**

Մ.Վ. Լվով, Գ.Ս. Ղազարյան, Ա.Ա. Հակոբջանյան

Կալցիումի քլորիդային առիթմիայի մոդելի վրա և փորձերում հետազոտված է մի շարք հայտնի հակաառիթմիկ նյութերի և

կալցիումի իոնների անտագոնիստների ակտիվությունը: Հայտնաբերված է, որ լիդոկայինը օժտված է հակակալցիումային հատկություններով, որոնցով հավանաբար պայմանավորված է նրա զգալի պաշտպանիչ ակտիվությունը իշեմիայի ենթարկված սրտամկանի մետաբոլիզմի վրա:

Comparative study of pharmacologically active preparations at cellular arrhythmia

M.V. Lvov, G.S. Ghazaryan , A.A. Akobjanyan

The activities of some known antiarrhythmic substances and calcium ions antagonists were studied on the model of calcium chlorid arrhythmia and in experiments. It was found out that Lidocaine has anticalcium properties which cause probably its significant protective effect on metabolism of ischaemized myocardium.

Литература

1. *Гайнутдинов Х.Л.,Нарушевич Э.В.* Связь между смертельной фибрилляцией и оптической плотностью ионов кальция. Биофизика мембран ,Каунас,2005, 3, с.37-42.
2. *Квинките А.В., Нарушевич Э.В.* Взаимоотношение ионов кальция и фибрилляции миокарда. Цитология,2007, 11,3 , с. 360-365.
3. *Львов М.В., Джанполадян Е.Г.* Антиаритмические свойства цикломекаина. Мед. наука Армении НАН РА, 2007, т. XLVII, 3, с.13-17.
4. *Мандела В.Д.* Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В. Дж. Мандела, М., 1996, т. 2, с. 373-405.
5. *Сала А., Зарини С., Болла М.* Лейкотриены : липидные биоэффе́кторы воспалительных реакций , Биохимия ,1998,т.63,вып.1,с.101.
6. *Сарис Е.Л, Карафили Э.* Роль митохондрий в перераспределении внутриклеточного кальция. Биохимия, 2005, т.70, вып.2, с. 231-239.
7. *Neiber W. G.* The calcium channel blocking agent nifedipine improves contractile function of stunned myocardium by a direct cellular mechanism. J. Mol. and Cell. Card., 2003, 21, Suppl. 2, p. 3.
8. *Ople L.H.* Interactions of DP1 201-106, a novel cardiotonic agent, with cardiac calcium channels. Arch. Pharmacol., 2004, 6, p. 684-691.