

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА РЕПЕРФУЗИОННЫЕ АРИТМИИ

Елаева Е.Е., Акулина И.В., Балясова Н.М.

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, кафедра госпитальной терапии; Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева, Саранск

Резюме

Изучались профилактические антиаритмические свойства лидокаина и шести новых комбинаций аминокислот с микроэлементами. На модели реперфузионных аритмий у кошек все исследуемые препараты в большей или меньшей степени предупреждали постреперфузионные нарушения ритма, в том числе и смертельно опасную фибрилляцию желудочков. Таким образом, поиск новых противоаритмических средств в сфере комбинаций аминокислот с микроэлементами является перспективным направлением в аритмологии.

Ключевые слова: аритмии, реперфузия, лидокаин, аминокислоты, микроэлементы, кошки.

Сложность, многообразие и широкая распространенность нарушений сердечного ритма [2, 10, 12] диктуют необходимость поиска новых эффективных и нетоксичных противоаритмических препаратов, воздействующих на первичные звенья аритмогенеза [1, 3, 4, 7, 9]. В настоящее время усилия многих исследователей направлены на развитие теоретических основ и прикладных аспектов метаболической терапии [5, 8].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности и целесообразности применения препаратов, созданных на основе аминокислот, для купирования и предупреждения реперфузионных аритмий.

Материалы и методы

Исследования проводились с использованием шести новых, оригинальных по химической структуре композиций, синтезированных на основе таких аминокислот, как: лейцин, изолейцин, валин, триптофан, фенилаланин, метионин, лизин, гистидин, серин, глутамин с добавлением микроэлементов. Композиция №1 из аминокислот содержит гистидин, композиция №2 — метионин. Остальные композиции отличаются друг от друга количественным соотношением аминокислот и микроэлементов.

Для исследования активности данных соединений была выбрана реперфузионная модель аритмий, при которой аритмогенным механизмом являются ранняя постдеполяризация и циркуляция волны возбуждения. Предполагается, что эта методика более всего приближается к реальной клинической ситуации.

В опытах использовались беспородные кошки обоего пола, которым производили окклюзию коронарной артерии путем перевязки левой коронарной артерии в проксимальном отделе. Через 30 минут лигатуру снимали. До и после реперфузии записывали ЭКГ.

Противоаритмическую активность оценивали по способности тестируемых соединений предупреждать желудочковые нарушения ритма, в том числе фибрилляцию желудочков (ФЖ), а также по их влиянию на латентный период, длительность аритмий и частоту эктопических сердечных сокращений. В качестве препарата сравнения использовали лидокаин, классический препарат для лечения желудочковых аритмий, но профилактическое введение которого вызывает определенные споры [11, 12].

Статистическую обработку полученных результатов фармакологических исследований проводили с помощью метода “ χ -квадрат” и t-критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

В контрольной серии опытов реперфузия коронарной артерии привела к появлению нарушений сердечного ритма (НСР) в 100% случаев, в том числе у 6 (50%) животных — к ФЖ. Аритмии продолжались 328 ± 66 сек с частотой эктопических сокращений (ЧЭС) 108 ± 9 .

На фоне введения препарата сравнения лидокаина в количестве 0,5 мг/кг антиаритмический эффект отсутствовал. В дозе 0,7 мг/кг НСР были предупреждены у 2 из 6 животных ($p < 0,05$). ФЖ при этом развилась в 17% случаев. Увеличение дозы до 1 мг/кг привело к полному предупреждению всех НСР (табл. 1).

При введении композиции (№1), включающей в себя гистидин и литий в дозе 100 мг/кг ($n=6$) статистически достоверно по сравнению с контролем снижалась частота возникновения реперфузионных аритмий и риск развития ФЖ ($p < 0,05$). ЧЭС на этом фоне составила 40 ± 12 в мин ($p < 0,05$) при общей ЧСС 190 ± 10 в мин. Латентный период возникновения аритмий соединение удлиняло до 13 ± 7 сек, а длительность нарушений сердечного ритма сокра-

Таблица 1

Антиаритмическая активность испытуемых соединений на модели реперфузионных аритмий у кошек

Испытуемые соединения	Доза, мг/кг	Количество животных		
		В опыте, (n)	У которых возникла:	
			аритмия, (n,%)	ФЖ, (n,%)
Физ. раствор	-	12	12 (100)	6 (50)
Лидокаин	0,5	6	4 (67)	1 (17)
Лидокаин	0,7	6	2 (33)*	1 (17)
Лидокаин	1,0	6	0 (0)*	0 (0)*
Композиция № 1	100,0	6	3 (50)*	0 (0)*
Композиция № 2	100,0	5	4 (80)	1 (20)
Композиция № 3	100,0	5	4 (80)	3 (60)
Композиция № 4	150,0	6	3 (50)*	1 (17)
Композиция № 5	100,0	6	3 (50)*	1 (17)
Композиция № 6	100,0	8	3 (38)*	0 (0)*

Примечание: ФЖ - фибрилляция желудочков; * — $p < 0,05$.

шалась до 149 ± 69 сек по сравнению с контролем (табл. 2).

Замена гистидина на метионин (композиция №2) оказала выраженный антиаритмический эффект ($p < 0,05$) и предупредила развитие ФЖ на 20%. Исследуемое вещество удлиняло латентный период появления нарушений сердечного ритма до 19 ± 18 сек и уменьшало длительность реперфузионных аритмий до 61 ± 14 сек ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

У 4 (80%) животных на фоне внутривенного введения композиции №3 в дозе 100 мг/кг зафиксированы желудочковые нарушения ритма с ЧЭС 87 ± 58 в мин. В 3 случаях (60%) развилась ФЖ ($p < 0,05$).

После внутривенного введения композиции №4 ($n = 6$) в дозе 150 мг/кг в 67% случаев ($p < 0,05$) регистрировались желудочковые экстрасистолы с ЧЭС 41 ± 6 ($p < 0,05$) в мин при общей ЧСС 175 ± 5 в мин. Фибрилляция желудочков наблюдалась у 1 (17%) животного ($p < 0,05$). Композиция удлиняла латентный период возникновения реперфузионных аритмий до 16 ± 8 сек, что статистически недостоверно, и умень-

шала их длительность до 39 ± 18 сек, что достоверно лучше данных контрольной группы.

Композиция №5 в дозе 100 мг/кг ($n = 6$) предупредила нарушения ритма у 3 (50%) экспериментальных животных ($p < 0,05$). На остальные показатели вещества не оказало статистически значимого влияния.

На фоне применения композиции №6 (100 мг/кг) нарушения сердечного ритма возникли в 3 случаях из 8 ($p < 0,05$), ФЖ не наблюдалась ($p < 0,05$). Продолжительность аритмий уменьшилась до 41 ± 19 сек ($p < 0,05$).

Таким образом, на данной модели реперфузионных аритмий изученные вещества проявили антиаритмическую активность.

Учитывая тот факт, что в генезе ранних реперфузионных аритмий существенная роль принадлежит как изменениям электрофизиологических параметров, так и нарушению энергообеспечения ишемизированных кардиомиоцитов, антиаритмическое действие исследуемых соединений можно объяснить с позиций влияния их на различные звенья аритмоге-

Таблица 2

Влияние испытуемых соединений на течение реперфузионных аритмий у кошек

Испытуемые соединения	Доза, мг/кг	Число животных (n)	ЧСС после реперфузии	ЧЭС	Начало аритмии, сек	Продолжительность аритмии, сек
Физ. раствор	-	12	181 ± 9	108 ± 13	3 ± 1	328 ± 66
Лидокаин	0,5	6	163 ± 12	185 ± 17	4 ± 2	27 ± 15
Лидокаин	0,7	6	150 ± 13	223 ± 28	6 ± 1	13 ± 60
Лидокаин	1,0	6	165 ± 12	196 ± 25	0	0
Композиция № 1	100,0	6	190 ± 10	$40 \pm 12^*$	13 ± 7	149 ± 69
Композиция № 2	100,0	5	200 ± 16	220 ± 56	19 ± 18	$61 \pm 14^*$
Композиция № 3	100,0	5	162 ± 12	87 ± 58	5 ± 2	350 ± 10
Композиция № 4	150,0	6	175 ± 5	$41 \pm 6^*$	16 ± 8	$39 \pm 18^*$
Композиция № 5	100,0	6	170 ± 10	79 ± 15	121 ± 120	240 ± 35
Композиция № 6	100,0	8	165 ± 14	126 ± 10	2 ± 1	41 ± 19

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧЭС — частота сердечных сокращений эктопического генеза; * — $p < 0,05$.

неза. Так, за счет аминокислот, на основе которых созданы композиции, нормализуются метаболические процессы в миокарде в ранние сроки ишемической альтерации, а микроэлементы проявляют способность воздействовать на ионные токи кардиомиоцитов. В частности, литий, входящий в состав композиций №1 и №2, способен конкурировать с кальцием, предупреждая, тем самым, гиперкальциемистию [6].

Литература

1. Бокерия Л.А., Калашников В.Ю., Сыркин А.Л. Результаты хирургического лечения злокачественных желудочковых аритмий // Тер. архив.-1996.-№4.-С.21-24.
2. Каверина Н.В. Противоаритмические средства: итоги и перспективы // Эксперим. и клинич. фармакология.-1994.-№6.-С.12-15.
3. Меркулова И.Н., Тарарак А.З., Коткин К.Л. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией //Кардиология.-1997.-№4.-С.16-27.
4. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Сидоренко Б.А. и др. Медикаментозная терапия больных с мерцанием предсердий (по материалам совместных рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов от 2001 г.)// Consilium medicum.-2002.-4(3).-С.164-166.
5. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Тактика лечения больных с постоянной формой мерцательной аритмии: современное состояние проблемы // Consilium medicum.-2001.-1(10).-С.492-496.
6. Шварц Ю.Г., Киричук В.Ф. Прогноз осложнений, развившихся вследствие введения антиаритмических препаратов при наджелудочковых аритмиях на догоспитальном этапе лечения //Кардиология.-1997.-№8.-С.31-35.
7. Antman E.M. and Berlin J.A. Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction. Implications for the prophylactic use of lidocaine// Circulation.Vol.86, P.764-773.-1992.
8. Ayanian, John Z., Hauptman Paul J., Guadagnoli E., et al. Knowledge and Practices of Generalist and Specialist Physicians Regarding Drug Therapy for Acute Myocardial Infarction// N. Eng. J. Med. — Vol.331, Number 17: P.1136-1142, October 27, 1994.
9. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K. Management of Acute Coronary Syndromes: Acute Coronary Syndromes without persistent ST segment elevation. Task Force of the ESC// Eur. Heart J.-2000.-21.-P.1406-1432.
10. Camm A.J., Malik M. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the Working Groups on Arrhythmias and Computers in Cardiology of the ESC and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)// Eur. Heart J.-1996.-17.-P.354-381.
11. Cannon D.S., Prystowsky E.N. Management of Ventricular Arrhythmias // JAMA.-1999/-281.-2.-P.172-179.
12. Connolly S., Krahn A., Roberts R et al. Device or drugs? Study answers questions about treating dangerous heart irregularities //AHA News Releases.- Vol.10, Number 4.-P.1-11.-2000.

Выводы

1. Лидокаин в адекватной дозе предупреждает реперфузионные аритмии в эксперименте.
2. Применение комбинаций аминокислот с микроэлементами является перспективным направлением в поиске заменителей лидокаина, обладающих низкой токсичностью и способностью предупреждать нарушения сердечного ритма.

Abstract

Preventive antiarrhythmic properties of lidocaine and six new combinations of amino acids with microelements. In models of reperfusion arrhythmias in cats all study drugs more or less prevented post-reperfusion arrhythmias including fatal ventricular fibrillation. Therefore the search for new antiarrhythmic medications in the field of amino acids combination with microelements is a perspective area of arrhythmology.

Keywords: arrhythmias, reperfusion, lidocaine, amino acids, microelements, cats.

Поступила 18/06-2003