

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТРЕТИЧНОГО ПРОИЗВОДНОГО ЛИДОКАИНА**

Блинов Д. С., Костин Я. В.

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Саранск

Проблема совершенствования фармакотерапии нарушений сердечного ритма до настоящего времени не потеряла своей актуальности [1]. К новым лекарственным средствам, обладающим противоаритмической активностью (ПАА), предъявляется ряд требований, включающих большую широту терапевтического действия, отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику и др. [2]. В связи с этим, одним из направлений поиска антиаритмиков является синтез новых веществ на основе кибернетических моделей прогнозирования эффекта, в том числе — и за счет модификации структуры классических антиаритмических средств.

Настоящая работа посвящена изучению противоаритмической активности производного известного антиаритмика лидокаина с замещенной анионной группировкой на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек и поздних окклюзионных аритмий у собак, а также определению продолжительности его действия при желудочковой аритмии (ЖА) у собак, развивающейся в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) — в сравнении со структурным предшественником — лидокаином и хинидином.

**Материал и методы**

Опыты проводили на беспородных кошках массой 1,8-4,5 кг и собаках массой 7-15 кг обоего пола, наркотизированных этиминал-натрием (50 мг/кг внутривенно).

Ранние окклюзионные и реперфузионные аритмии воспроизводили в условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия) по методу Manning et al. [4]. Продолжительность ишемии составляла 30 минут, реперфузии — 15 минут. Регистрацию ЭКГ проводили во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа ЭК6Т-02 (Россия), визуальное наблюдение вели по монитору осциллоскопа ОСИ-01 (Россия). Изучаемые вещества вводили внутривенно в течение 2 минут за 1 минуту до окклюзии коронарной артерии (ОКА) в 0,9% растворе хлорида натрия, объемом не более 5 мл. Контрольной группе животных инъектировали 5 мл 0,9% раствора NaCl.

Поздние ишемические аритмии моделировались путем перевязки коронарной артерии у находящихся на управляемом дыхании собак [3]. Через 24-36 часов у подопытных бодрствующих животных развивалась стойкая ЖА III-V градации по Lown. С целью ее устранения в бедренную вену под контролем ЭКГ болюсом вводили растворы исследуемых веществ в изотоксических дозах. Об эффективности судили по исчезновению аритмии, либо снижению эктопической активности. Длительность действия оценивали по продолжительности полного или частичного противоаритмического эффекта.

В работе использовали официальный раствор лидокаина гидрохлорида ("ICN Полифарм", Россия — ампулы по 2 мл 2% раствора), хинидин (субстанция), третичное производное лидокаина ЛХТ-3-00 (субстанция, ВНИЦ БАВ, Россия).

Вводимые дозы ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения составили 5% от показателя острой токсичности LD50, установленного в опытах на мышах.

**Результаты исследования**

Контрольная серия экспериментов проведена на 27 животных. Через  $18 \pm 3$  мин после ОКА у 85% животных зарегистрирована ЖА, частота которой, в среднем, составила  $103 \pm 34$  эктопических комплексов в минуту, при общей частоте сердечной деятельности  $177 \pm 14$  в минуту. ЖА в большинстве случаев сохранялась на протяжении всего последующего наблюдения. В 5 случаях (23%) через  $18 \pm 2$  мин возникала летальная ФЖ (табл. 1.). Через 30 мин после ОКА проводили реперфузию коронарной артерии. Восстановление коронарного кровотока сопровождалось во всех случаях нарушением ритма сердечной деятельности (табл. 1.). У 12 животных (57%) возникала фибрилляция желудочков (ФЖ), в остальных же случаях констатировалась желудочковая тахикардия (ЖТ). Реперфузионные нарушения ритма сердца (НРС), в том числе и ФЖ, возникали через  $3 \pm 1$  сек после восстановления проходимости коронарной артерии и продолжались, в среднем,  $116 \pm 24$  сек, спонтанно переходя в синусовый ритм.

Лидокаин изучен в дозе 10 мг/кг (n=7). При этом ранние ишемические аритмии возникли у 5 живот-

Таблица 1

## Влияние ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения на течение ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек

№ опыта	Препарат	Доза мг/кг	Окклюзия			Реперфузия		
			В опыте	С ЖЭ (%)	С ФЖ (%)	В опыте	С ЖЭ (%)	С ФЖ (%)
1.	Контроль	-	22	17 (76)	5 (23)	19	19 (100)	16 (84)
2.	Лидокаин	10,0	7	3 (43)	0 (0)*	7	5(71)*	5 (57)
3.	Хинидин	9,0	6	3 (50)	1 (17)	6	4 (67)*	3 (50)
4.	ЛХТ-3-00	8,2	6	0 (0)**	0 (0)*	6	0 (0)**	0 (0)**

**Примечание:** \* - различия, статистически достоверные при сравнении с контрольной группой при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия, статистически достоверные при сравнении с препаратами сравнения при  $p < 0,05$  и контрольной группой при  $p < 0,001$ ; ЖЭ - желудочковая экстрасистолия; ФЖ - фибрилляция желудочков.

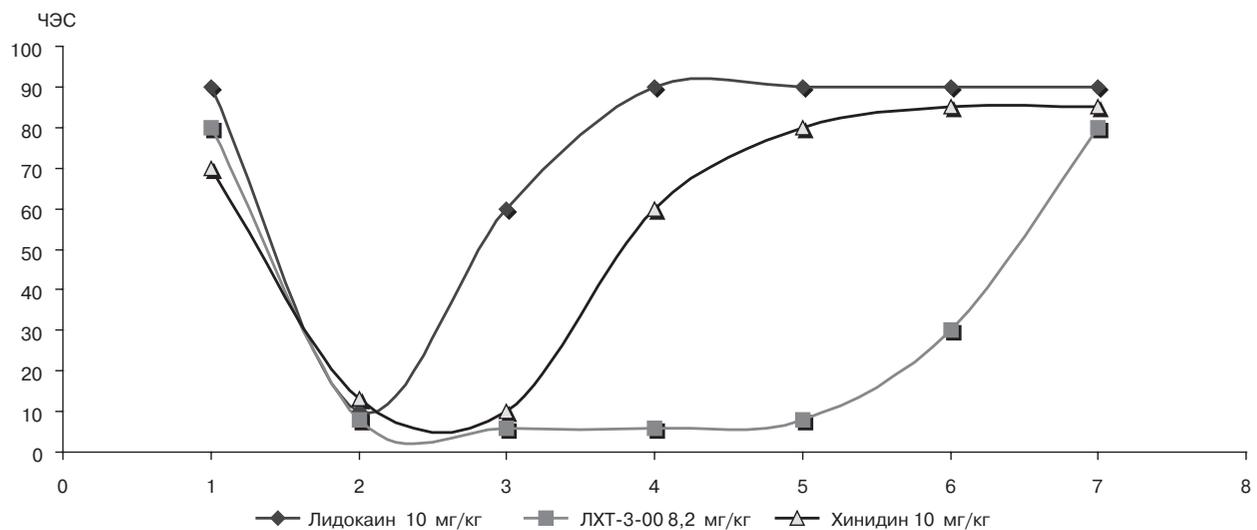
ных (78%), в среднем, через  $19 \pm 6$  мин после ОКА, а у 1 (14%) животного развилась ФЖ. Несмотря на то, что в представленной дозе лидокаин не показал достоверного противоаритмического эффекта, эктопическая активность на фоне его введения заметно снижалась ( $57 \pm 8$ ), по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). После восстановления коронарного кровотока лидокаина гидрохлорид, введенный в дозе 10,0 мг/кг ( $n=6$ ) не предупреждал развитие реперфузионных аритмий ни у одного животного. Развивавшаяся через  $3 \pm 1$  сек ЖТ в 33% случаев осложнялась ФЖ ( $p > 0,05$  при сравнении с контролем).

Профилактическое введение 9 мг/кг ( $n=6$ ) хинидина приводило к тому, что у 50% животных на протяжении ОКА сохранялся синусовый ритм, в остальных наблюдениях к 18-20 минутам возникали НРС, причем ФЖ отмечена у 1 животного (17%). Реканализация коронарной магистрали приводила к возникновению патологической импульсации лишь у 2 животных (33%,  $p > 0,05$  при сравнении с контролем), а профибрилляторный эффект был недостоверен.

На фоне инъекции 8,3 мг/кг ЛХТ-3-00 ни у одной из подопытных кошек не возникло НРС после лигирования коронарной артерии ( $p < 0,001$ ). Аналогичная картина сохранялась и после реперфузии миокарда ( $p < 0,001$ ).

На втором этапе исследования в опытах на собаках изучена купирующая способность и продолжительность противоаритмического действия ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения.

После введения 10 мг/кг лидокаина гидрохлорид ( $n=6$ ) внутривенно мы отмечали, что у 2 животных (33%) развивался полный противоаритмический эффект, причем, буквально "на конце иглы". В остальных случаях, также в процессе введения, значительно снижалась частота эктопической активности, составлявшая на 2-е сутки после перевязки коронара, в среднем,  $176 \pm 24$  в мин. Продолжительность полной антиаритмической активности составила не более 6 мин (рис. 1.), частичное подавление импульсации продолжалось несколько дольше и максимально составляло 17 мин.



**Рис. 1.** Динамика изменений частоты эктопических сокращений при желудочковой аритмии у собак в позднюю стадию инфаркта миокарда на фоне введения лидокаина, ЛХТ-3-00 и хинидина

**Примечания:** по оси абсцисс - время наблюдения, мин: 1 - исходная ЧЭС, 2 - через 1 минуту после введения соединений, 3, 4, 5, 6, 7 - через 10, 20, 40, 60 и 100 минут после введения испытуемых веществ; по оси ординат - частота эктопических сокращений (ударов в минуту), выраженная в % к исходной.

Таблица 2

**Противоаритмическая активность ЛХТ-3-00 и препаратов сравнения  
в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак**

№ п/п	Препарат и его доза	n	Характер ритма до введения препарата		Время наступления ПАЭ мин, M±m	Противоаритмический эффект	
			ЧСС M±m	ЧЭС M±m		Полный n (%)	Частичный n (%)
1.	Лидокаин 10 мг/кг	6	218±12	176±24	1	2 (33)	4 (67)
2.	Хинидин 10 мг/кг	7	185±13	148±21	1	5 (71)*	2 (29)*
3.	ЛХТ-3-00 8,3 мг/кг	6	198±7	165±18	1	3 (50)*	3 (50)*

**Примечания:** ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в минуту), ЧЭС – частота эктопических сокращений (ударов в минуту), ПАЭ – противоаритмический эффект, n – число животных в серии; \* – различия при сравнении с лидокаином достоверны при  $p < 0,05$ .

Хинидин при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг (n=10) устранял политопную ЖА и восстанавливал синусовый ритм в 71% случаев (5 собак) (табл. 2). Полный противоаритмический эффект развивался сразу же после инъекции и продолжался не более 21 минуты. Частичное угнетение аритмогенеза, имевшее место у 2 животных (29%), сохранялось 15 и 20 минут, соответственно (рис. 1).

При исследовании ЛХТ-3-00 (n=6, 8,3 мг/кг) пол-

ное прекращение аритмии и восстановление синусового ритма мы наблюдали сразу после введения у 3 животных (50%), которое продолжалось в течение от 55 до 84 минут, соответственно (табл. 2, рис. 1).

Частичное подавление эктопической активности зарегистрировано нами у 3 собак (50%), причем ЧЭС снижалась с  $148 \pm 31$  в минуту до введения до  $39 \pm 18$  после инъекции ЛХТ-3-00. Средняя продолжительность частичной ПАА составляла  $88 \pm 21$  мин.

#### Литература

1. Ардашев В.Н., Стеглов В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости // М.: "Медпрактика", 2000. - 165 с.
2. Каверина Н.В. Антиаритмические средства: итоги и перспективы // Эксп. и клинич. фармакол.-1994. -№6. -С. 12-15.
3. Harris A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion. // Circulation Res.-1950. -Vol.1. - №6. - P.1318-1328.
4. Manning G.A.S., Grome R., Istool K. et al. Reperfusion induced ventricular fibrillation. Modification by pharmacological agents // Adv. Myocardiol.- Vol. 6. - New York, London, 1985. - P. 515-522.

Поступила 16/10-2002