

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ПИКАМИЛОНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КВАТЕРНИДИНА ПРИ ОСТРОМ ОККЛЮЗИОННО-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА

Котляров А.А., Фомичева Е.Д., Моисеева И.Я., Бабин В.В.

Мордовский государственный университет им Н.П.Огарева, кафедра госпитальной терапии, Саранск;

Пензенский государственный университет, кафедра общей и клинической фармакологии

Изменение электрофизиологических параметров сердца под влиянием антиаритмиков обеспечивает их основной фармакологический эффект — лечение и профилактику нарушений ритма сердца. Однако эти электрофизиологические эффекты могут носить не только антиаритмический, но и аритмогенный характер. В связи с этим нами была проведена серия экспериментов на кошках для изучения влияния метаболита пикамила на активность антиаритмика кватернидина и его электрофизиологические эффекты при ишемических и реперфузионных поражениях сердца.

Цель работы — оценить влияние профилактического введения кватернидина и его комбинации с пикамилоном на электрофизиологические параметры сердца и течение аритмий при острой ишемии миокарда.

Задачи исследования:

- изучить изменение электрофизиологических параметров сердца при острой ишемии миокарда;
- оценить электрофизиологические эффекты кватернидина (2,7 мг/кг) и его комбинации с пикамилоном (10 мг/кг) при окклюзии коронарной артерии и последующей реперфузии;
- исследовать влияние на гемодинамику и антиаритмическую активность антиаритмика и его комбинации с пикамилоном.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 18 кошках массой 2,2-3,1 кг. Все манипуляции осуществлялись под общим наркозом с использованием этиминала натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно и внутривенно. Исследуемыми препаратами были: Кватернидин - 0,5% раствор в ампулах по 5 мл производства ООО «Фармсинтез» и Пикамилон 10% раствор в ампулах по 5 мл производства ОАО «Биохимик». Препараты изучались в дозах, составляющих 5% от LD₅₀, соответственно 2,7 и 10 мг/кг.

Для изучения антиаритмического действия нами была выбрана модель воспроизведения желудочковых аритмий 15-минутной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии и ее последующей реперфузией на кошках. Параллельно оценивали из-

менение электрофизиологических и гемодинамических параметров.

Противоаритмическая активность при острых окклюзионных и реперфузионных аритмиях. Учитывали количество животных в серии с желудочковыми экстрасистолами, спонтанной и индуцированной при электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков (ЖТ/ФЖ).

Измерение электрофизиологических параметров. Оценивали ЧСС (по длительности интервала PP на электрокардиограмме) и время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) — автоматизм синусового узла; длительность интервалов P, PQ и QRS по чреспищеводной электрограмме — проводимость; продолжительность эффективных рефрактерных периодов предсердия (ЭРПП), атриовентрикулярного узла (ЭРПВУ) и желудочка (ЭРПЖ) — рефрактерность; величину порогов возбуждения предсердия (ПП) и желудочка (ПЖ) — возбудимость [2].

Измерение гемодинамических параметров. У подопытных животных производили катетеризацию бедренной артерии. Уровень артериального давления определяли при помощи датчиков давления «Бентли» на самописце фирмы «Уго Базиль» [1,2].

Изучаемые параметры оценивали через 5, 10 и 15 минут после пережатия нисходящей ветви левой коронарной артерии и сразу после реперфузии. Изменения электрофизиологических и гемодинамических параметров оценены в процентах по отношению к исходному уровню.

Результаты

В контрольной серии опытов ишемия сопровождалась повышением автоматической активности синусового узла (по сравнению с интактными животными) [3], улучшением внутрижелудочковой проводимости, укорочением эффективных рефрактерных периодов предсердия и желудочка, повышением возбудимости желудочков, то есть повышались аритмогенные свойства миокарда. В контрольной серии опытов желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) были зафиксированы у всех животных. Спонтанные парок-

Таблица 1

Влияние кватернидина в комбинации с пикамилоном на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при острой окклюзии коронарной артерии ($M \pm m$, % от исходных значений)

Регистрируемые параметры	Время, мин	Контроль ОКА	Кватернидин 2,7 мг/кг	Кватернидин 2,7 мг/кг + пикамилон 10 мг/кг
Интервал PP, %	5	117±2*	132±8*•	117±2*
	10	108±1*	137±12*•	122±1*•
	15	107±2*	142±11*•	126±1*•
	Реперфузия	-	146±10*	#133±2*
ВВФСУ, %	5	114±3*	-	-
	10	108±3*	-	-
	15	108±7	137±4*•	121±2*•
	Реперфузия	-	142±5*	••125±2*
Интервал P, %	5	98±3	100±2	102±2
	10	95±5	100±1	103±4
	15	95±5	100±4	101±7
	Реперфузия	-	100±2	108±9
Интервал PQ, %	5	107±4	123±9*	••106±0,3*
	10	104±2	128±12*•	109±2*
	15	100±0	134±10*•	••112±1*•
	Реперфузия	-	138±8*	#0119±2*
Интервал QRS, %	5	94±3	100±6	107±3*•
	10	94±3	101±14	110±3*•
	15	88±2*	107±16	115±5*•
	Реперфузия	-	112±10	117±3*

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; • - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$; # - отличие реперфузии по сравнению с 15-ю минутами окклюзии при $p < 0,05$; •• - отличие от аналогичных значений в серии с кватернидином при $p < 0,05$.

сизмы желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) отмечались у 4 животных в серии; пароксизмы ЖТ/ФЖ удалось спровоцировать при проведении электростимуляции желудочков во всех экспериментах

Профилактическое введение кватернидина предупреждает некоторые аритмогенные электрофизиологические изменения в сердце, вызываемые острой окклюзией коронарной артерии. При профилактическом введении антиаритмика в дозе 2,7 мг/кг ($n=6$) окклюзия коронарной артерии (ОКА) сопровождалась достоверным удлинением интервала PP на 32, 37, 42% по сравнению с исходным значением через 5, 10 и 15 минут соответственно. Указанные значения превышали аналогичные в контрольной серии опытов (табл. 1). ВВФСУ увеличивается на 37% по сравнению с исходным уровнем через 15 минут после ОКА ($p < 0,05$). Длительность зубца P достоверно не изменяется. Интервал PQ увеличивается на 23, 28, 34% по сравнению с исходным ($p < 0,05$) и достоверно превышает аналогичные значения в контроле. Продолжительность комплекса QRS на фоне введения кватернидина достоверно не отличается от исходных и контрольных значений. На фоне введения препаратов нами была также оценена динамика изучаемых параметров сердца после восстановления коронарного кровотока. Реперфузия сопровождалась достоверным увеличением, по сравнению с исходным уровнем, следующих параметров: PP

— на 46%, ВВФСУ — на 42%, PQ — на 38% (табл. 1).

Таким образом, профилактическое введение кватернидина сопровождается угнетением автоматизма синусового узла и замедлением АВ проведения как на фоне окклюзии коронарной артерии, так и после реперфузии (табл. 1).

Комбинированное введение кватернидина с пикамилоном также сопровождается достоверным увеличением параметров, характеризующих автоматизм синусового узла (PP, ВВФСУ) по сравнению с исходными значениями. Но угнетение автоматизма синусового узла выражено слабее, чем после введения одного антиаритмика, так как длительность интервала PP и ВВФСУ увеличиваются менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, за исключением длительности интервала PP после реперфузии (33%) (табл. 1). Комбинация антиаритмика с метаболическим препаратом не влияет на длительность P. Интервал PQ увеличивается на 6, 9, 12% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) после окклюзии и на 19% — после реперфузии ($p < 0,05$). Указанные изменения достоверно менее выражены, чем при введении только антиаритмика. Окклюзия коронарной артерии приводит к улучшению желудочковой проводимости, что может способствовать появлению реэнтри-волн в миокарде и, как следствие, желудочковым аритмиям. После введения кватернидина внутрижелудочковая проводимость не улучшается, но и не отличается от конт-

Таблица 2

Влияние кватернидина в комбинации с пикамилоном на показатели рефрактерности и возбудимости миокарда при острой окклюзии коронарной артерии ($M \pm m$, % от исходных значений)

Регистрируемые параметры	Время, мин	Контроль ОКА	Кватернидин 2,7 мг/кг	Кватернидин 2,7 мг/кг + пикамилон 10 мг/кг
QT, %	5	112±3*	134±6*•	123±1*•
	10	111±3*	150±6*•	••131±1*•
	15	104±3	161±5*•	••140±2*•
	Реперфузия	-	164±5*	#151±2*•
ЭРП предсердия, %	5	72±3*	-	-
	10	78±2*	-	-
	15	80±1*	120±2*•	116±2*•
	Реперфузия	-	118±3*	116±1*
ЭРП желудочка, %	5	87±5*	-	-
	10	79±4*	-	-
	15	85±9*	134±5*•	135±5*•
	Реперфузия	-	139±5*	139±6*
Порог возбуждения предсердия, %	5	98±2	100±0	100±0
	10	98±2	100±0	100±0
	15	99±2	100±0	100±0
	Реперфузия	-	100±0	100±0
Порог возбуждения желудочка, %	5	93±2*	100±0	100±0
	10	93±3*	100±0•	100±0•
	15	97±4	100±0	100±0
	Реперфузия	-	100±0	100±0

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; • - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$; # - отличие реперфузии по сравнению с 15-ю минутами окклюзии при $p < 0,05$; •• - отличие от аналогичных значений в серии с кватернидином при $p < 0,05$.

рольных значений. Комбинированное введение антиаритмика с пикамилоном сопровождается достоверным, но не более, чем на 30%, удлинением комплекса QRS по сравнению с исходным уровнем (табл. 1).

Кватернидин в исследуемой дозе увеличивает длительность интервала QT по сравнению с исходным уровнем на 34, 50, 61% через 5, 10, 15 минут, соответственно, после окклюзии ($p < 0,05$). Интервал QT на фоне введения антиаритмика больше аналогичного параметра в контрольной серии. После реперфузии QT увеличивается на 64% по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Указанные изменения превышают 30%-й уровень, что считается фактором риска развития полиморфных желудочковых тахикардий. При комбинированном использовании кватернидина с пикамилоном длительность QT также достоверно превышает исходные и контрольные значения, но через 10 и 15 минут после окклюзии интервал QT был достоверно меньше, чем в серии с антиаритмиком (табл. 2).

Таким образом, метаболический препарат может уменьшать аритмогенное действие кватернидина.

Профилактическое введение антиаритмика и его комбинации с пикамилоном приводит к одинаковому достоверному увеличению длительности эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков по сравнению с исходными и контрольными значениями (табл. 2). Величина порога возбуждения

предсердий и желудочков после введения исследуемых препаратов не отличается от исходных значений. Однако через 10 минут после окклюзии порог возбуждения желудочков был достоверно больше, чем аналогичный показатель в контрольной серии (табл. 2).

Профилактическое введение кватернидина (2,7 мг/кг) ($n=6$) предотвратило возникновение фатальных аритмий (ФЖ/ЖТ) у экспериментальных животных. Одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) регистрировались у всех животных, парные и полиморфные ЖЭС — у одной кошки. На фоне комбинации кватернидина с пикамилоном ($n=6$) также не зарегистрировано появление ФЖ/ЖТ. ЖЭС выявлены у 5 животных. Таким образом, антиаритмик и его комбинация с метаболическим препаратом пикамилоном достоверно уменьшает вероятность появления фатальных аритмий после окклюзии и реперфузии коронарной артерии.

Окклюзия коронарной артерии сопровождается развитием артериальной гипотензии. АД снижается на 42-37% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Профилактическое введение кватернидина и его комбинация с пикамилоном не предотвращает, но и не усугубляет гипотензивное действие ишемии на сердце. АД на фоне введения антиаритмика снижается на 45-32%, при профилактическом использовании кватернидина с пикамилоном - на 34-24%.

Выводы

1. Профилактическое введение кватернидина (2,7 мг/кг) и его комбинации с пикамилоном (10 мг/кг) достоверно уменьшает вероятность появления ФЖ/ЖТ после окклюзии и реперфузии коронарной артерии. Применение препаратов не усугубляет гипотензивное действие ишемии.

2. Антиаритмический эффект кватернидина сопровождается угнетением автоматизма синусового узла, замедлением проведения по атриовентрикулярно-

му узлу и выраженным удлинением интервала QT.

3. Применение кватернидина в комбинации с пикамилоном сопровождается ослаблением негативного действия антиаритмика: угнетающего влияния последнего на автоматизм синусового узла, отрицательного дромотропного воздействия на атриовентрикулярный узел.

4. При комбинированном использовании кватернидина с пикамилоном имеет место достоверное уменьшение длительности интервала QT.

Литература

1. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000;352 с.
2. Фисенко В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.:ИИА Ремедиум, 2000:398с.
3. Котляров А.А. Метаболическая кардиопротекция - эффективный метод профилактики побочных эффектов противоаритмических средств. Саранск: Изд-во Красный Октябрь. 2004.-160с.

Поступила 19/10-2006