

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПЕНТАМИНА

Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л., П.А.Галенко-Ярошевский П.А., Адамчик А.С.
Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар

Причастность нервной системы к происхождению сердечных аритмий ни у кого уже не вызывает сомнений [3,5], однако поиск и изучение антиаритмических средств традиционно продолжается в рамках их митропного воздействия [12,15], при котором нейрогенным влияниям отводится лишь второстепенная роль в качестве факторов, провоцирующих или модулирующих самовозбуждение патологически измененного миокарда. Между тем, наличие местноанестезирующего и ваготического эффектов у большинства антиаритмиков [1,4,6-8,10,11] заставляет думать, что основным объектом их влияния должен быть не миокард, а его нервный аппарат, дисфункция которого может быть причиной многих аритмий, включая столь распространенную пароксизмальную фибрилляцию предсердий. Последнее позволяет предполагать, что фармакологическая блокада сердечных ганглиев может быть эффективным терапевтическим приемом при данной патологии, однако специальных сообщений по этому вопросу нами не обнаружено. В то же время, хорошо известно, что экспериментальным аналогом обсуждаемой аритмии является нейрогенная фибрилляция предсердий (НФП), активно используемая в качестве модели для испытания новых антиаритмических средств [1,4,6-8,10,11]. Целью работы явилось изучение НФП в условиях дозированной блокады сердечных ганглиев пентамином.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 19 кошках с искусственной вентилацией легких (2,5-3,5 кг), находившихся под хлоралозо-небуталовым наркозом (75±15 мг/кг внутривенно) при температуре тела 37°C. Через яремную и бедренную вены в правое предсердие вводили биполярные платиновые зонды, соединенные соответственно с электростимулятором ЭСУ-2 (РФ, г. Курск) и кардиоинтервалографом [1,4,6-8,10,11], позволяющим запускать электростимулятор от зубца Р внутрипредсердной ЭКГ. Для получения НФП на эндокард правого предсердия наносили 2 электрических импульса (5 мс, 4 порога) с интервалом 40 мс на фоне вагусной остановки сердца, вызываемой ритмичным раздражением правого блуждающего нерва (2 мс, 40 Гц, 6 порогов) от другого стимулятора ЭСУ-2. Для регистрации отметок раздражения и ЭКГ использовали самописец НЗ38-2 (РФ, г. Краснодар), а визуальный контроль событий производили с помощью 8-канального индикатора ИМ-789 (Литва, г. Каунас).

Антиаритмическое действие пентамина изучали в дозах 0,4 (n=6); 0,8 (n=8) и 1,6 (n=5) мг/кг внутривенно. В ходе каждого эксперимента определяли интервалы Р-Р и Р-Q ЭКГ, время синоатриального проведения

возбуждения [13], эффективный рефрактерный период предсердий, длительность фибрилляции предсердий и хронотропный эффект блуждающего нерва. Выраженность и структуру последнего оценивали по удлинению интервала Р-Р при раздражении нерва одиночным залпом из 3 электрических импульсов (2 мс, 40 Гц, 6 порогов), наносимым синхронно с зубцом Р ЭКГ [1,4,6-11]. Полученные результаты обрабатывали статистически методом прямых и непрямых разностей с определением средней арифметической, стандартной ошибки и показателя достоверности различий.

Результаты и обсуждение

Пентамин в дозе 0,4 мг/кг через 5 минут после введения оказывал выраженное антиаритмическое действие, проявлявшееся в снижении длительности НФП до 21% (p<0,001) из-за блокады тормозно-тонического и синхронизирующего компонентов хронотропного

Таблица

Влияние пентамина (0,8 мг/кг в/в) на деятельность сердца и блуждающего нерва

Изучаемые показатели	Исходные значения	Динамика показателей после введения пентамина через			
		5 мин	30 мин	60 мин	120 мин
Фоновый интервал Р-Р, мс	372±9 (100)	380±9 (102)	383±10 (103)	378±9 (102)	370±9 (99)
Порог возбуждения блуждающего нерва, мВ	380±30 (100)	480±40 (126*)	530±50 (139*)	480±40 (126*)	460±40 (121)
Синхронизирующий компонент ХЭ БН, мс	266±29 (100)	98±24 (37*)	114±36 (43*)	139±34 (52*)	147±38 (55*)
Тонический компонент ХЭ БН, мс	96±10 (100)	50±12 (52*)	52±16 (54*)	60±13 (62*)	64±14 (67*)
Порог возбуждения правого предсердия, мВ	390±40 (100)	390±50 (100)	380±30 (97)	370±30 (95)	370±30 (95)
Эффективный рефрактерный период миокарда, мс	132±5 (100)	132±6 (100)	136±5 (103)	135±4 (102)	132±6 (100)
Время синоатриального проведения возбуждения, мс	21±2 (100)	21±1 (100)	21±1 (100)	21±1 (100)	20±1 (95)
Интервал Р-Q ЭКГ, мс	74±3 (100)	74±2 (100)	75±2 (101)	74±3 (100)	74±2 (100)
Длительность фибрилляции предсердий, с	156±18 (100)	10±6 (6*)	8±2 (5*)	19±5 (12*)	28±8 (18*)

Примечание: ХЭ БН - хронотропный эффект блуждающего нерва; в скобках - относительные значения показателей в %, * - показатель достоверности различий менее 0,05.

влияния блуждающего нерва [1,4,6-11], соответственно, до 61 и 54% ($p=0,02$). Порог возбуждения нерва в этих условиях испытывал недостоверное увеличение на 9% при полном отсутствии каких-либо кардиотропных эффектов.

Увеличение дозы пентамина до среднетерапевтического уровня (0,8 мг/кг) приводило к еще большему торможению НФП (табл.), длительность которой в 5 экспериментах упала до нуля. Как и в первой серии опытов, антиаритмическое действие пентамина развивалось параллельно с блокадой вагусных влияний на сердце при неизменном функциональном состоянии самого миокарда.

И, наконец, введение пентамина в дозе 1,6 мг/кг полностью блокировало все вагусные эффекты, включая НФП, не влияя при этом на автоматию, возбудимость и проводимость сердечной мышцы.

Как показал анализ, временная динамика антиаритмического действия пентамина (0,8 мг/кг) тоже носила примечательный характер, так как выраженность НФП через 2 часа составляла всего 18% от исходного уровня (см. табл.). Для сравнения, этот же показатель для новокаинамида (15,0 мг/кг) [10], дикаина (1,0 мг/кг) [4], лидокаина (3,5 мг/кг) [4,10], КЛН-93 (1,0 мг/кг) [4], аллапинина (0,5 мг/кг) [8], этагизина (1,0 мг/кг) [10], метацизина (1,4 мг/кг) [11], кордарона (5,0 мг/кг) [7], изоптина (0,25 мг/кг) [6], димебона (5 мг/кг) [1] и фенкарола (5 мг/кг) [1], обнаруживающих высокую антиаритмическую и ваголитическую активность, составляет, соответственно, 42, 78, 93*, 54, 52, 77, 64, 42, 64, 78 и 27% (показатель достоверности отличий от исходного уровня везде, кроме *, менее 0,05; показатель достоверности отличий от опытов с пентамином везде менее 0,001).

В то же время, степень восстановления вагусного эффекта (в частности, тормознотонического влияния) через 2 часа после введения пентамина (см. табл.) не выходила за пределы таковой при использовании вышеперечисленных веществ (соответственно, 65, 69, 90*, 35, 90*, 75, 76, 50, 80, 75 и 50%). Последнее свидетельствует, что определенный вклад в развитие НФП вносит фоновая симпатическая активность, блокируемая

пентамином и практически не изменяемая большинством антиаритмических средств (кроме адреноблокаторов). Поэтому встречное увеличение тонуса симпатических и парасимпатических нервов вполне может быть причиной спонтанных нарушений сердечного ритма в естественных условиях. Механизм этого явления, что обсуждалось ранее [4,10,14], сводится к тому, что катехоламины пролонгируют потенциалзависимые деполяризующие ионные токи, а ацетилхолин ускоряет динамику реполяризующих токов. В результате возможна ситуация, когда мембрана кардиомиоцита преждевременно реполяризуется до критического уровня при неполной инактивации входящих токов, что приводит к их реактивации и преждевременному самовозбуждению миокарда (экстрасистоле). А так как экстрасистола сама приводит к ускорению реполяризации миоцитов [2,4], то самовозбуждение приобретает повторяющийся характер с одновременным увеличением его частоты в начале пароксизма аритмии (фаза разогрева). При этом первое возбуждение миокарда в каждом пароксизме носит обычный, то есть вызванный характер, но происходит оно на фоне патологических влияний, трансформирующих динамику этого возбуждения вплоть до «сцепления» во времени входящих и выходящих ионных токов. В свою очередь, второе и все последующие возбуждения есть не что иное, как цепная реакция самого миокарда в виде экстрасистол, провоцирующих появление новых экстрасистол с такими же свойствами до тех пор, пока продолжают действовать фоновые аритмогенные факторы.

Таким образом, основным содержанием антиаритмической терапии должно быть разобщение во времени входящих и выходящих ионных токов, одним из вариантов которого может быть дозированная фармакологическая денервация сердца.

ВЫВОДЫ

Изложенные факты указывают на принципиальную значимость нейротропного звена в механизме действия антиаритмических препаратов, а также на целесообразность более широкого изучения ганглиоблокаторов в качестве этих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенко-Ярошевский П.А., Чередник И.Л., Барташевич В.В. и др. Сравнительная характеристика антиаритмической эффективности фенкарола и димебона при нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. exper. биол. - 1997.- Т. 124, №7.-С. 81-85.
2. Гоффман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца.- М.: ИЛ, 1962.- 391 с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.- С.-П.: Фолиант, 1998.- 638 с.
4. Леонидов Н.Б., Галенко-Ярошевский П.А., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Сравнительная оценка антиаритмического действия КЛН-93, дикаина и лидокаина в условиях нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. exper. биол. - 1997.- Т. 124, №7.-С. 77-80.
5. Мандел В.Дж. (под ред.). Аритмии сердца. М.: Медицина, 1996.- Т.1.- 510 с.
6. Чередник И.Л. Антиаритмический эффект изоптина при нейрогенной фибрилляции предсердий у кошек // Вестн. аритмол.- 1998.- №8.- С. 121.
7. Чередник И.Л., Шейх-Заде Ю.Р. Антиаритмическая эффективность кордарона в условиях нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. exper. биол.-1999.-Т. 127, №3.-С. 307-310.
8. Чередник И.Л., Шейх-Заде Ю.Р., Галенко-Ярошевский П.А. Анализ антиаритмического действия аллапинина при

- нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. экспер. биол.- 1999.- Т. 127, №2.- С. 174-176.
9. Шейх-Заде Ю.Р. Влияние одиночного раздражения блуждающего нерва на ритм сердечных сокращений у кошек // Физиол. журн. СССР.- 1981.- Т. 67, №7.- С. 1027-1034.
10. Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Значение нейротропного компонента в терапевтическом действии антиаритмических средств // Бюл. экспер. биол.-1999.- Т. 127, №3.- С. 353-356.
11. Cherednik I.L., Sheikh-Zade Yu.R., Galenko-Yaroshevsky P.A., Stodolya G.A. // Anti-arrhythmic effect of methacizin in case of neurogenous atrial fibrillation // Abstr. XXVI Internat. Congr. Electrophysiol. (Russia, 1999).- Syktyvkar, 1999.- P. 18.
12. Garratt C.J., Griffith V.J. The Sicilian Gambit: an opening move that loses the game? // Europ. Heart J.- 1996.- Vol. 17.- P. 341-344.
13. Grant A.O., Kirkorian G., Benditt D.G., Strauss H.C. The estimation of sinoatrial conduction time in rabbit by the constant atrial pacing technique // Circulation.- 1979.- Vol. 60.- P. 597-604.
14. Sheikh-Zade Yu.R., Cherednik I.L. New hypothesis of cardiac tachyarrhythmias origin // Pathophysiology.- 1998.- Vol. 5. (Suppl. 1).- P. 5.
15. Vaughan-Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs // J. Clin. Pharmacol.- 1984.- Vol. 24.- P. 129-134.

Поступила 9.10.2000 г.