

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КВАТЕРНИДИНА, ЕГО КОМБИНАЦИИ С ПИКАМИЛОНОМ ПРИ ОСТРЫХ ОККЛЮЗИОННО-РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СЕРДЦА

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

Пензенский государственный университет

Изменение электрофизиологических параметров сердца антиаритмиками обеспечивает их основной фармакологический эффект – лечение и профилактику нарушений ритма сердца. Однако электрофизиологические эффекты антиаритмиков могут носить не только антиаритмический, но аритмогенный эффект. Поэтому нами были проведены серии экспериментов на кошках для изучения влияния пикамилона на активность кватернидина и его электрофизиологические эффекты при ишемических и реперфузионных поражениях сердца.

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

Задачи:

- 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.

Материалы 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. Объектами исследования явились: *Кватернидин* - 0,5% раствор в ампулах по 5 мл производства ООО «Фармсинтез». *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 изменение 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) (Каверина Н.В., Сеннова З.П., 1981; Фисенко В.П., 2000).

Измерение электрофизиологических параметров. Оценивали ЧСС (по длительности интервала РР на электрокардиограмме) и время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) (автоматизм синусового узла); длительность интервалов Р, 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) (Фисенко В.П., 2000). *Измерение гемодинамических параметров.* Подопытным животным осуществляли катетеризацию бедренной артерии. Уровень артериального давления определяли при помощи датчиков давления «Бентли» на самописце фирмы «Уго Базиль» (Сернов Л.Н., Гацура В.В., 2000; Фисенко В.П., 2000).

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 исследования

В контрольной серии опытов ишемия сопровождается повышением автоматической активности синусового узла (по сравнению с интактными животными (Котляров А.А., 2004)), улучшением внутрижелудочковой проводимости, укорочением эффективных рефрактерных периодов предсердия и желудочка, повышением возбудимости желудочков, то есть повышаются аритмогенные свойства миокарда. В контрольной серии опытов желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) были зафиксированы у всех животных. Спонтанные пароксизмы 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) сопровождается достоверным удлинением интервала PP на 32, 37, 42% по сравнению с исходным значением через 5, 10 и 15 минут соответственно. Указанные значения превышают и 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 параметров после восстановления коронарного кровотока. Реперфузия сопровождается 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 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 менее, чем после введения только 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 проводимости по желудочкам, что может способствовать появлению волн реентри в миокарде и, как следствие, желудочковым аритмиям. После введения кватернидина внутривенно проводимость не улучшается, но и не отличается от контрольных значений. Комбинированное введение антиаритмика с пикамилоном сопровождается достоверным, но не более чем на 30% удлинением комплекса QRS по сравнению с исходным уровнем (табл. 1).

Таблица 1. Влияние кватернидина в комбинации с пикамилоном на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при острой окклюзии коронарной артерии (M±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*	0125±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*	0106±0,3*
	10	104±2	128±12* ₋	109±2*
	15	100±0	134±10* ₋	0112±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 минутами окклюзии при p<0,05; 0 - отличие от аналогичных значений в серии кватернидином при p<0,05.

Кватернидин в исследуемой дозе увеличивает длительность интервала QT по сравнению с исходным уровнем на 34, 50, 61% через 5, 10, 15 минут после окклюзии соответственно (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% 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 достоверно меньше, чем в серии с антиаритмиком (табл. 2).

Таким образом, метаболический препарат может уменьшать аритмогенное действие кватернидина.

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 минутами окклюзии при $p < 0,05$; _o - отличие от аналогичных значений в серии кватернидином при $p < 0,05$.

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 соединений не отличается от исходных значений. Однако через 10 минут после окклюзии порог возбуждения желудочков 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 ЖЭС регистрировались у всех животных, парные и полиморфные ЖЭС у одной кошки. На фоне комбинации кватернидина с пикамилоном ($n=6$) также не зарегистрировано появления ФЖ/ЖТ. ЖЭС выявлены у 5 животных. Таким образом, антиаритмик и его комбинация с пикамилоном достоверно уменьшают 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 уменьшают вероятность появления ФЖ/ЖТ после окклюзии и реперфузии коронарной артерии. Использование препаратов не усугубляет гипотензивное действие ишемии.
2. Антиаритмический эффект кватернидина сопровождается угнетением автоматизма синусового узла, замедлением проведения по атриовентрикулярному узлу и выраженным удлинением интервала QT.
3. Применение кватернидина в комбинации с пикамилоном сопровождается ослаблением отрицательного действия антиаритмика, угнетающего влияния антиаритмика на автоматизм синусового узла, отрицательного дромотропного действия на

атриовентрикулярный узел. При комбинированном использовании кватернидина с пикамилоном достоверно меньше удлиняется интервал QT.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

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.
- Котляров А.А. Метаболическая кардиопротекция - эффективный метод профилактики побочных эффектов противоритмических средств. Саранск: «Красный Октябрь», 2004.-160с.