

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.С.Блинов, В.П.Балашов

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ЛИДОКАИНА

Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева, Саранск

Исследована гемодинамическая безопасность третичного и четвертичного производных лидокаина, проявляющих высокую антиаритмическую активность, показано что ЛХТ-3-00 и ЛХТ-12-02, вводимые в эффективных противоаритмических дозах, не приводят к существенным негативным изменениям гемодинамики.

Ключевые слова: лидокаин, производные лидокаина, гемодинамика, ударный объем, артериальное давление, периферическое сопротивление, работа левого желудочка

The hemodynamic safety of tertiary and quaternary derivatives of lidocaine with a pronounced antiarrhythmic activity was assessed; it was shown that administration of LHT-3-00 and LHT-12-02 in effective antiarrhythmic doses does not lead to significant hemodynamic changes.

Key words: lidocaine, lidocaine derivatives, hemodynamics, stroke volume, blood pressure, peripheral resistance, left ventricular work

По результатам ранее проведенных нами исследований была показана высокая противоаритмическая активность третичного (ЛХТ-3-00) и четвертичного (ЛХТ-12-02) производных лидокаина. По эффективности они не уступали своему структурному предшественнику и существенно превосходили его по длительности противоаритмического эффекта [3, 4, 8].

Современные принципы разработки нового лекарственного средства предусматривают оценку его безопасности, где, помимо токсикологических свойств [5, 6, 9], следует учитывать и совокупность фармакодинамических или первичных, нежелательных эффектов препарата, проявления которых обусловлены реализацией основного механизма действия. Поскольку для всех сердечно-сосудистых средств, включая антиаритмические, актуальным является гемодинамический аспект безопасности, целью настоящей работы явилось проведение важного фрагмента доклинического исследования производных лидокаина - изучение их влияния на системную и центральную гемодинамику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние испытуемых соединений на параметры центральной и системной гемодинамики неповрежденного сердца исследовали методом магнитной флуометрии с помощью отечественного расходомера крови (РКЭ-2, Россия) в условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия). Опыты проводили на наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг) половозрелых кошках обоего пола массой 1,8-4,5 кг (n=10 в каждой серии). Ударный объем (УО) регистрировали электромагнитными датчиками (С-6, С-7), которые накладывали на восходящую часть дуги аорты, до введения испытуемого соединения и на протяжении 60 минут наблюдения. Артериальное давление (АД) определяли прямым методом Людвиг в сонной артерии. Минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), сердечный индекс (СИ) и работу левого желудочка (РЛЖ) определяли с помощью расчетных формул [7].

© Д.С.Блинов, В.П.Балашов

Исследуемые вещества вводили внутривенно в течение 2 минут в 0,9% растворе хлорида натрия после регистрации исходных показателей в дозах, указанных в табл. 1 и составляющих 5% от LD₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении [2]. Контрольной группе животных инъецировали 5 мл 0,9% раствора NaCl.

В работе использовали официальный раствор лидокаина гидрохлорида («ICN Полифарм», Россия - ампулы по 2 мл 2% раствора), третичное (ЛХТ-3-00) и четвертичное (ЛХТ-12-02) производные лидокаина (субстанции, ВНЦ БАВ, Россия).

Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием стандартных статистических пакетов программ «Excel», «Statistics 5,5» для Windows 98. Достоверность изменений параметров гемодинамики оценивали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для учета зависимости значений показателей гемодинамики от условий эксперимента проведена контрольная серия опытов, в которой у интактных животных на протяжении 60 минут регистрировали показатели центральной и системной гемодинамики (табл. 1). Результаты этих исследований свидетельствуют, что торакотомия и наложение сосудистого датчика в условиях искусственной вентиляции легких сопровождаются урежением частоты сердечных сокращений, сохраняющимся на протяжении всего эксперимента. Отмечается также снижение уровня АД, МОК, СИ, РЛЖ, которые к концу периода наблюдения были ниже исходного уровня в среднем на 20-25%. ОПСС, напротив, имело тенденцию к возрастанию.

Однократное внутривенное введение лидокаина (10 мг/кг) сопровождается кратковременной транзиторной кардиогемодепрессией, выражающейся в значительном снижении АД, в уменьшении сердечного выброса, МОК и ОПСС при стабильности хронотропной функции сердца. Указанные изменения гемодинамических показателей нормализуются через 5-10 минут. При последующем

Таблица 1.

Изменение основных показателей гемодинамики под действием лидокаина, его третичного и четвертичного производных в зависимости от времени после введения препаратов (в минутах).

	Показатели гемодинамики	Исход	Значения показателей гемодинамики в % к исходному					
			1	5	10	20	30	60
1	ЧСС (в 1 мин)	174±14	87±5	86±7	82±9	84±9	83±10	80±13
	АД (мм рт. ст.)	122±15	92±4	90±5	90±4	84±7	84±6	80±10
	УО (мл/кг)	1,2±0,2	105±10	107±8	107±12	96±9	101±16	98±16
	МОК (мл/кг)	218±49	90±5	92±11	89±12	78±7	80±10	75±8
	ОПСС (усл. ед.)	164±39	103±5	100±10	104±11	109±12	106±14	110±20
	СИ (г/м ² -мин)	1,1±0,3	90±6	92±10	89±12	78±7	78±7	79±9
	РЛЖ (г/см-мин)	216±44	96±10	97±6	97±9	84±8	83±11	83±12
2	ЧСС (в 1 мин)	161±10	94±4	88±7	86±6	81±7	78±6	-
	АД (мм рт. ст.)	119±7	52±3*	97±2	101±2	94±2	96±1	-
	УО (мл/кг)	1,24±0,8	84±2*	97±2	98±4	94±2	85±2	-
	МОК (мл/кг)	193±15	70±3*	87±5	91±9	82±9	83±6	-
	ОПСС (усл. ед.)	228±11	69±4*	121±4*	106±3	107±5	119±4	-
	СИ (г/м ² -мин)	1,04±0,5	69±3*	73±5*	92±4	69±5	75±4	-
	РЛЖ (г/см-мин)	301±41	72±8	87±9	95±3	89±6	81±12	-
3	ЧСС (в 1 мин)	155±12	92±2	95±3	90±2	94±5	91±4	90±3
	АД (мм рт. ст.)	108±14	90±1	103±3*	109±4*	109±5*	110±5*	107±6*
	УО (мл/кг)	1,2±0,1	102±11	102±2	106±6	124±11*	114±10	121±12
	МОК (мл/кг)	209±30	96±6	96±3	101±5	112±7*	103±4*	102±6*
	ОПСС (усл. ед.)	208±46	95±3	108±8	109±4	107±5	102±3	96±5
	СИ (г/м ² -мин)	1,2±0,2	90±7	94±2	91±7	89±10	92±5	90±8
	РЛЖ (г/см-мин)	224±40	96±6	98±10	102±3	105±7	100±6	101±8
4	ЧСС (в 1 мин)	174±30	81±5	83±5	85±5	85±6	82±5	82±6
	АД (мм рт. ст.)	119±9	81±3	82±3	109±11	99±2	97±2	83±3
	УО (мл/кг)	0,95±0,13	115±6	135±6*	126±5	101±6	99±5	101±7
	МОК (мл/кг)	165±39	97±7	112±10	105±8	93±5	88±6	84±5
	ОПСС (усл. ед.)	206±47	85±7	75±7*	95±9	103±5	105±7	99±9
	СИ (г/м ² -мин)	0,80±0,19	95±6	111±12	104±9	93±4	88±5	75±4
	РЛЖ (г/см-мин)	377±38	100±11	117±9	112±6	106±7	92±9	93±7

где, 1 - контроль, 2 - лидокаин (10 мг/кг), 3 - ЛХТ-12-02 (4 мг/кг), 4 - ЛХТ-3-00 (8,3 мг/кг), * - различия при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$, ЧСС - частота сердечных сокращений, АД - артериальное давление, УО - ударный объем, МОК - минутный объем крови, ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов, СИ - систолический индекс, РЛЖ - работа левого желудочка.

наблюдении сохраняется стабильное состояние центральной и системной гемодинамики.

Гемодинамические эффекты четвертичного деривата лидокаина ЛХТ-12-02 изучали в дозе 4 мг/кг. Через 5 минут после введения субстанции ЛХТ-12-02 отмечали небольшой (13-26%), но стабильный (5-60 минут) прессорный эффект при сравнении с данными контрольной группы. Соединение кратковременно увеличивало УО (на 20-ой минуте опыта) и МОК во второй половине периода наблюдения. Динамика других параметров гемодинамики не отличалась от таковой в контроле.

Внутривенное введение ЛХТ-3-00 (8,3 мг/кг) не сопровождалось выраженными изменениями гемодинамики. АД, ОПСС, РЛЖ и СИ после введения вещества не отличались от соответствующих контрольных значений. Можно отметить лишь непродолжительное (5 минут) повышение ударного объема сердца.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что модификация лидокаина гидрохлорида как путем замещения аниона (ЛХТ-3-00), так и путем кватернизации атома азота (ЛХТ-12-02) сопровождается не только повышением антиаритмической эффективности соединений, но и сохранением их гемодинамической безопасности.

ВЫВОДЫ

1. Однократное внутривенное введение третичного (ЛХТ-3-00) и четвертичного (ЛХТ-12-02) производных лидокаина не сопровождается развитием отрицательных хроно- и инотропного эффектов.

2. Для четвертичного производного лидокаина ЛХТ-12-02 характерны небольшой, но стабильный прессорный эффект, развивающийся через 20 минут после внутривенного введения, а также увеличение минутного объема кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига: Изд. АН ЛССР, 1963 - 130 с.
2. Блинов Д.С. Исследование противоаритмической активности некоторых третичных производных диалкиламинофенилацетамида. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Купавна, 2002. - 19 с.
3. Блинов Д.С., Костин Я.В. Противоаритмическая активность третичного производного лидокаина // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 6. - С. 56-58.
4. Блинов Д.С., Котляров А.А., Скачилова С.Я., Костин Я.В. Противоаритмическая активность и электрофизиологические эффекты третичного производного лидокаина ЛХТ-3-00 в эксперименте // Тез. докл. конгресса «Кардиостим-2002» - Санкт-Петербург. - 2002. - С. 52.
5. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения // Хим-фарм. журн. - 1990. - №7. - С. 10-15.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Под ред. В.П.Фисенко. - М., 2000. - 398 с.
7. Селезнев Е.А., Вашетина С.М., Мазуркевич Г.С. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. - Л.: Медицина, 1976. - 207 с.
8. Сернов Л.Н., Скачилова С.Я., Блинов Д.С. и др. Производные 2-диэтиламино-2',6'-диметилфенилацетамида, проявляющие антиаритмическую активность. Пат. RU №030656. 12.08.2003.
9. Nebout T. Разработка лекарственных средств: от создания молекулы до готового препарата // Клини. иссл. лек. средств в России. - 2001. - №1. - С. 21-27.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ЛИДОКАИНА

Д.С.Блинов, В.П.Балашов

С целью изучения влияния производных лидокаина (ЛХТ-3-00 и ЛХТ-12-02) на системную и центральную гемодинамику проведены опыты на наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг) половозрелых кошках обоего пола массой 1,8-4,5 кг (n=10 в каждой серии). Влияние испытуемых соединений на параметры центральной и системной гемодинамики неповрежденного сердца исследовали методом магнитной флуометрии с помощью отечественного расходомера крови (РКЭ-2, Россия) в условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия). Ударный объем регистрировали электромагнитными датчиками (С-6, С-7), которые накладывали на восходящую часть дуги аорты. Артериальное давление определяли прямым методом Людвига в сонной артерии. Минутный объем кровообращения, общее периферическое сопротивление сосудов, сердечный индекс и работу левого желудочка определяли с помощью расчетных формул. Изучаемые вещества вводили внутривенно в течение 2 минут в 0,9% растворе хлорида натрия после регистрации исходных показателей, контрольной группе животных инъецировали 0,9% раствор NaCl.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛХТ-3-00 и ЛХТ-12-02, в сравнении с лидокаином, демонстрируют повышенную антиаритмическую эффективность при сохранении гемодинамической безопасности. Однократное внутривенное введение производных лидокаина не сопровождается развитием отрицательных хроно- и инотропного эффектов. Для ЛХТ-12-02 характерны небольшой, но стабильный прессорный эффект, развивающийся через 20 минут после внутривенного введения, а также увеличение минутного объема кровотока.

HEMODYNAMICAL ASPECTS OF SAFETY OF ANTIARRHYTHMIC TREATMENT WITH DERIVATIVES OF LIDOCAINE

D.S. Blinov, V.P. Balashov

To study the effect of derivatives of lidocaine (LHT-3-00 and LHT-12-02) on the systemic and central hemodynamics, the experiments were carried out on thiopental-potassium-anesthetized (50 mg/kg) mature cats of both sexes with a body mass of 1.8-4.5 kg (n=10 in each series of experiments). Effects of the compounds under examination on the central and systemic hemodynamics of undamaged heart were studied with the technique of magnetic flowmetry using Russia-invented blood flowmeter (RKE-2) under conditions of mechanical pulmonary ventilation (RO-2, Russia). The stroke volume was recorded by electromagnetic sensors (S-6, S-7) put on the ascending part of aortic arc. Blood pressure was directly measured in carotid artery with the method by Ludwig. Minute volume of circulation, total peripheral resistance of vessels, cardiac index, and left ventricle work were calculated using specially developed formulae. The compounds under examination were administered intravenously over 2 minutes in saline after recording baseline indices, the saline only was injected to control animals.

The data obtained give evidence that LHT-3-00 and LHT-12-02, as compared with lidocaine, show an increased antiarrhythmic activity with hemodynamical safety. Single intravenous administration of lidocaine derivatives does not lead to development negative chronotropic and inotropic effects. LHT-12-02 is characterized by a mild but stable pressor effect developing 20 minutes later their intravenous administration and an increased minute volume of circulation.