

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, М.А.Лебедева, Е.П.Попова

РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА КРЫС, ВЫЗВАННОЙ ОККЛЮЗИЕЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Москва, Россия

С целью сравнительного изучения эффективности и механизма действия липофильного бета-адреноблокатора пропранолола и гидрофильного - соталола при желудочковых аритмиях и фибрилляции желудочков, вызванных окклюзией левой нисходящей коронарной артерии в условиях анестезии уретаном и искусственной вентиляции легких выполнены исследования на беспородных крысах массой 150-250 граммов.

Ключевые слова: беспородные крысы, окклюзия коронарной артерии, ишемия миокарда, желудочковые аритмии, пропранолол, соталол, атропин

To compare the effectiveness and mechanisms of action of the lipophilic β adrenoblocker Propranolol and the hydrophilic β adrenoblocker Sotalol in the case of ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation caused by occlusion of the left descending coronary artery, the experiment was performed on urethan anesthetized mongrel rats of body mass of 150 250 g under artificial pulmonary ventilation.

Key words: mongrel rats, coronary artery occlusion, myocardial ischemia, ventricular arrhythmias, propranolol, sotalol, atropine.

К настоящему времени стало очевидно, что бета-блокаторы высокоэффективны как средства, предупреждающие фибрилляцию желудочков и внезапную сердечную смерть у больных инфарктом миокарда [6, 7, 11, 12]. Ранее с этой целью применяли антиаритмические средства. Однако многоцентровые исследования CAST [9, 10] показали, что наиболее эффективные антиаритмики IC класса не только не предупреждают смертельные исходы у больных острым инфарктом миокарда, но и даже увеличивают риск внезапной сердечной смерти, поэтому, кардиологи стали использовать при лечении постинфарктных пациентов бета-блокаторы. Известно, что действие бета-адреноблокаторов при инфаркте миокарда зависит от суммы присущих им свойств. Они устраняют высокий симпатический тонус, увеличивают электрическую стабильность миокарда, обладают мембраностабилизирующими свойствами, способствуют улучшению снабжения миокарда кислородом.

В экспериментальных исследованиях установлено, что более эффективными являются препараты, обладающие липофильными свойствами и, следовательно, проникающие через гематоэнцефалический барьер [4, 5]. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что такие препараты, как пропранолол, тимолол, метопролол более эффективны при фибрилляции желудочков за счет проявления центрального действия, чем гидрофильные, например, атенолол. Таким образом, к настоящему времени сложилось представление о том, что важную роль в предупреждении фибрилляции и внезапной сердечной смерти играет центральное действие бета-блокаторов.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение эффективности и механизма действия липофильного бета-адреноблокатора пропранолола и гидрофильного - соталола при аритмии и фибрилляции желудочков, вызванных окклюзией коронарной артерии у крыс.

© Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, М.А.Лебедева, Е.П.Попова

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных крысах массой 150-250 г. Для анестезии использовали уретан (1,2 г/кг, внутривенно). В трахею вставляли интубационную канюлю диаметром 2,5-3,5 мм. Искусственную вентиляцию легких проводили атмосферным воздухом с помощью дыхательного аппарата. Для оперативного вмешательства крысы фиксировались на операционном столе при температуре 37 °С. ЭКГ регистрировали в трех стандартных отведениях с использованием компьютерной программы «Поли-спектр-ритм 8Л» (ООО «Нейрософт», Россия). Крыс делили на группы по 17 в каждой. Контрольная группа после регистрации ЭКГ в течение 5 мин получала физиологический раствор в объеме 0,5 мл в/б. Через 10 мин проводили окклюзию левой нисходящей коронарной артерии на 2 мм ниже края левого ушка сердца. Далее наблюдали за появлением первой экстрасистолы и интервалом ST на ЭКГ. Затем регистрировали ЭКГ каждые 5 мин в течение 30 мин. Животных, не проявлявших признаков ишемии (об этом судили по положительной динамике интервала ST), из эксперимента исключали. В следующих 2-х сериях исследовали действие пропранолола (1 мг/кг, в/б) и соталола (5 мг/кг, в/б). С целью анализа роли вагусного компонента в реализации эффектов препаратов проводили специальные серии опытов с профилактическим введением атропина (0,5 мг/кг, в/б) до введения изучаемых препаратов. Результаты подвергали статистической обработке. Значимость изменений определяли с помощью метода точной вероятности Фишера и метода Манна-Уитни для несвязанных выборок, критерии односторонние.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии желудочковые нарушения ритма

развивались в течение первых минут. Во всех случаях наблюдаемая глубокая ишемия сопровождалась полиморфными нарушениями ритма сердца и развитием фибрилляции желудочков. В ряде случаев наступал смертельный исход. Было проведено 5 серий опытов. В контрольной группе, включающей 17 крыс, которым вводили физиологический раствор (0,5 мл, в/б), нарушения ритма сердца развивались в среднем, начиная с 8 минуты после окклюзии коронарной артерии, и протекали с выраженными пароксизмами аритмии. Фибрилляция желудочков развивалась в 71% случаев (рис. 1).

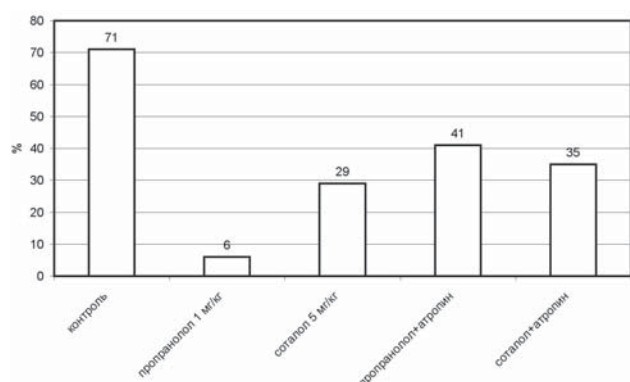


Рис. 1. Противофибрилляторное действие пропранолола и соталолола после перевязки коронарной артерии (n=17 в каждой серии).

Во второй серии опытов (17 крыс) вводили пропранолол в дозе 1 мг/кг в 0,5 мл физиологического раствора в/б за 10 мин до окклюзии коронарной артерии. Первые нарушения ритма сердца в этой серии опытов возникали в среднем с 10,6 мин. Фибрилляция желудочков наблюдалась у 6% животных ($P=0,0001$). Соталол в дозе 5 мг/кг вводили в 0,5 мл физиологического раствора. Первые нарушения ритма появлялись в среднем через 8,3 мин. Фибрилляция желудочков развивалась в 29% случаев ($P=0,038$). Таким образом, можно заключить, что пропранолол по эффективности противофибрилляторного действия превосходит соталол в условиях полиморфных нарушений ритма сердца, вызванных глубокой ишемией миокарда.

В специальной серии опытов исследовали возможное значение вагусного контроля в проявлении действия изучаемых препаратов. С этой целью были проведены опыты, в которых перед пропранололом и соталолом вводили атропин в дозе 0,5 мг/кг, в/б. Было

установлено, что атропин значительно ухудшает состояние ишемизированного миокарда. Эффект пропранолола на фоне атропина значительно ослабевает. У 41% животных развивается фибрилляция желудочков ($P=0,039$ по отношению к серии с пропранололом). Эффект соталолола, введенного на фоне атропина, практически не изменяется по сравнению с его действием без атропина. Фибрилляция желудочков возникала в 35% случаев ($P=1,0$ по отношению к серии с соталолом).

Полученные результаты показывают, что действие пропранолола в условиях ишемии миокарда связано с вагусным влиянием на миокард, так как блокада холинэргических рецепторов атропином значительно ослабляет его эффективность при нарушениях ритма сердца и фибрилляции желудочков. В работах ряда исследователей установлено, что центральный механизм действия бета-адреноблокаторов связан с их воздействием на норадренергические нейроны ствола мозга, которые оказывают возбуждающее влияние на кардиомоторные нейроны ядер блуждающего нерва [2, 3, 8]. Ранее, при изучении влияния пропранолола на хронотропную функцию сердца методом вариабельности сердечного ритма, было установлено, что пропранолол увеличивает высокочастотные колебания, имеющие вагусное происхождение, и что этот эффект имеет центральную природу [1].

Результаты настоящего исследования позволяют прийти к заключению, что высокая эффективность пропранолола при полиморфных аритмиях и фибрилляции желудочков в условиях глубокой ишемии миокарда также связана с его способностью активировать вагусный контроль сердца.

ВЫВОДЫ

1. Пропранолол более эффективен, чем соталол при полиморфных аритмиях и фибрилляции желудочков, вызванных глубокой ишемией миокарда при окклюзии коронарной артерии.
2. Пропранолол уменьшает смертность крыс от фибрилляции желудочков в условиях ишемии миокарда.
3. На фоне атропина значительно уменьшается эффективность пропранолола, тогда как эффективность соталолола не отличается от исходной (без атропина).
4. Механизм, с которым связана высокая эффективность пропранолола в предупреждении фибрилляции желудочков обусловлен активацией вагусного контроля сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Попова Е.П. и др. Влияние липофильных и гидрофильных бета-блокаторов пропранолола и соталолола на хронотропную функцию сердца // Вестник Аритмологии, 2008.
2. Ablad B., Biurö T., Björkman JA., Edström., Olsson G. Role of central nervous system in the prevention of ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone. // J Am Coll Cardiol., 1991, 17 (Suppl 165).
3. Eckberg DE. Vagal effects of lipophilic and hydrophilic beta-adrenergic blocking drugs. // J Clinical Science, 1999, 97, 607-610.
4. Huikuri HV., Cox M., Interian AJr., Kessler KM et al. Efficacy of intravenous propranolol for suppression of inducibility of ventricular tachyarrhythmia with different electrophysiological characteristics in coronary artery disease. // Am J Cardiol., 1989, 64 1305-9.
5. Metoprolol in acute myocardial infarction (MJAMJ). A randomized placebo-controlled international trial. The MJAMJ Trial Research Group. // Eur Heart J.
6. Olson G., Wikstrand J., Warnold I., et al. Metoprolol-induced reduction in post-infarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. // Eur Heart J, 1992.

7. Parker GW., Michael LH., Harthley CY. Central beta-adrenergic mechanisms may modulated ischemia ventricular fibrillation in pigs. // *Circ Res*, 1990, 60, 259-70.
8. Rajman J., Kendall MJ. Sudden cardiac death and the potential role of beta-blockers. // *Postgrad Med J*, 1993, 69, 903-1.
9. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. // *N Eng. J Med.*, 1989, 321: 406-12.
10. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II (CAST II) investigators. // *N Eng. J Med.*, 1992, 327: 227-33.
11. Wikstrand J and Kandall M. The role of beta-receptor blocked in preventing sudden death. // *Eur Heart J*, 1992, 13 (Supple D):III-20.
12. Yusuf S., Peto R., Levis J. et al. Beta-blocking during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. // *Prog. Cardiovasc Dis.*, 1985, 27, 335-71.

РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА КРЫС, ВЫЗВАННОЙ ОККЛЮЗИЕЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ
Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, М.А.Лебедева, Е.П.Попова

С целью сравнительного изучения эффективности и механизма действия липофильного бета-адреноблокатора пропранолола и гидрофильного - соталола при желудочковых аритмиях (ЖА), вызванных окклюзией левой нисходящей коронарной артерии (ЛНКА) в условиях анестезии уретаном и искусственной вентиляции легких выполнены исследования на беспородных крысах массой 150-250 граммов. Крыс делили на группы по 17 в каждой. Контрольная группа после регистрации ЭКГ в течение 5 мин получала физиологический раствор в объеме 0,5 мл внутривенно (в/в). Через 10 мин проводили окклюзию ЛНКА, наблюдали за появлением ЖА и интервалом ST на ЭКГ. Затем регистрировали ЭКГ каждые 5 мин в течение 30 мин. Животных, не проявивших признаков ишемии из эксперимента исключали. В следующих 2-х сериях исследовали действие пропранолола (1 мг/кг, в/в) и соталола (5 мг/кг, в/в), в том числе с профилактическим введением атропина (0,5 мг/кг, в/в). После окклюзии ЛНКА ЖА развивались в течение первых минут. Во всех случаях наблюдаемая глубокая ишемия сопровождалась полиморфными ЖА и фибрилляцией желудочков (ФЖ). В ряде случаев наступал смертельный исход. Было проведено 5 серий опытов. В контрольной группе ЖА развивались в среднем, начиная с 8 минуты после окклюзии, ФЖ развивалась в 71% случаев. При введении пропранолола за 10 мин до окклюзии ЛНКА ЖА возникали в среднем с 10,6 мин, ФЖ наблюдалась у 6% животных ($P=0,0001$). При введении соталола ЖА появлялись в среднем через 8,3 мин, ФЖ развивалась в 29% случаев ($P=0,038$). Атропин значительно ухудшал состояние ишемизированного миокарда, эффект пропранолола на фоне атропина значительно ослабевал, соталола - практически не изменялся. Таким образом пропранолол более эффективен, чем соталол при ЖА и ФЖ, вызванных окклюзией ЛНКА, уменьшает смертность крыс от ФЖ. Атропин значительно уменьшает эффект пропранолола, но не соталола.

ROLE OF BETA-ADRENOBLOCKERS IN PREVENTION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS INCLUDING VENTRICULAR FIBRILLATION IN RAT MYOCARDIAL ISCHEMIA CAUSED BY OCCLUSION OF CORONARY ARTERY

N.V. Kaverina, V.V. Lyskovtsev, M.A. Lebedeva, E.P. Popova

To compare the effectiveness and mechanisms of action of the lipophilic β adrenoblocker Propranolol and the hydrophilic β adrenoblocker Sotalol in the case of ventricular arrhythmias caused by occlusion of the left descending coronary artery (LAD), the experiment was performed on urethane anesthetized mongrel rats of body mass of 150-250 g under artificial pulmonary ventilation. The rats were assigned into 2 groups of 17 ones in each. In the control group rats, after ECG recording, 0.5 ml of saline was infused intraperitoneally within 5 minutes. Ten minutes later, the LAD was occluded; ventricular arrhythmias and ST interval duration were monitored. ECG was recorded every 5 minutes within 30 minutes. The animals without signs of ischemia were excluded from the experiment. In subsequent two series of experiments, the effects of Propranolol (1 mg/kg intraperitoneally) and Sotalol (5 mg/kg intraperitoneally) including those in the case of preventive Atropine administration (0.5 mg/kg intraperitoneally) were studied. Ventricular arrhythmias occurred in few minutes after the LAD occlusion. In all cases, the observed severe ischemia was accompanied by polymorphous ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation. In some cases, the fatal outcome occurred.

Five series of experiments were carried out. In the control group, ventricular arrhythmias developed on the average from the 8th minute of occlusion, ventricular fibrillation occurred in 71% of cases. In the case of Propranolol infusion 10 minutes prior to occlusion, ventricular arrhythmias developed on the average 10.6 minutes after occlusion, ventricular fibrillation occurred in 6% of rats ($p=0.0001$). In the case of Sotalol infusion, ventricular arrhythmias developed on the average 8.3 minutes after occlusion, ventricular fibrillation occurred in 29% of rats ($p=0.038$). The infusion of Atropine led to a considerable deterioration of the state of ischemic myocardium, the at the background of Atropine administration, the effect of Propranolol decreased but that of Sotalol did not change. Thus, Propranolol is more effective than Sotalol in prevention of ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation caused by the LAD occlusion and in reduction of the rat lethality due to ventricular fibrillation. The infusion of Atropine significantly reduces the effect of Propranolol, but not Sotalol.