

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОАРИТМИЧЕСКОГО И АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВ НЕЙРОЛЕПТАНАЛЬГЕЗИИ, АТАРАЛЬГЕЗИИ И АНТИДЕПРАНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

А. М. Якушев, М. П. Якушев, **А. В. Сапожков**<sup>1</sup>

Экспериментально установлен антиаритмический эффект средств нейролептанальгезии, антидепранальгезии и атаральгезии при остром инфаркте миокарда. Проаритмогенным действием данные комбинации не обладают.

**Ключевые слова:** животные, острый инфаркт миокарда, аритмии, нейролептанальгезия, атаральгезия, антидепранальгезия

### ВВЕДЕНИЕ

По жизненным показаниям больным с острым инфарктом миокарда и аритмиями оказывается неотложная кардиологическая или хирургическая помощь с применением нейролептанальгезии (НЛА), антидепранальгезии (АДА) и атаральгезии (АТА) [1, 4]. Однако данные комбинации, проявляя такие фармакологические эффекты как психоседативный, обезболивающий,  $\alpha$ -адреноблокирующий, могут существенно изменить работу миокарда и прогноз в целом вплоть до внезапной смерти от нарушений ритма сердца [7, 8, 10]. Цель данной работы — изучить проаритмогенное и антиаритмическое действие средств НЛА, АДА и АТА при остром инфаркте миокарда.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на бодрствующих кроликах породы Шиншилла, массой 3 – 4 кг, которым в предварительной операции в условиях искусственной вентиляции легких под наркозом этаминал-натрием (40 мг/кг внутривенно) вызывали острый инфаркт миокарда путем перевязки передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии на границе верхней и средней трети [5]. В части опытов для провокации аритмий в область синусного узла вводили 0,3 мл 10 % раствора кальция хлорида. После подтверждения аритмии на ЭКГ ушивали грудную клетку, восстанавливали самостоятельное дыхание. В опыты кроликов брали на 2 – 3-й день после стихания операционных явлений. Животных содержали в условиях вивария на стандартной диете с соблюдением правил и рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997).

Контрольной группой 1 для изучения проаритмического действия служили животные ( $n = 11$ ) с острым инфарктом миокарда без аритмий, а также группа крыс с тахикардиями для оценки антиаритмического

эффекта (контрольная серия 2,  $n = 15$ ). Выполнено 8 серий опытов: в 1 – 4-й сериях оценивался проаритмогенный эффект средств НЛА, АДА и АТА, а в 5 – 8-й сериях — их антиаритмическое действие. Исследуемые комбинации: НЛА (дроперидол 5 мг/кг + фентанил 1 мг/кг); АТА (диазепам 1 мг/кг + промедол 0,5 мг/кг); АДА (пиразидол 1 мг/кг + трамадол 1 мг/кг). Препараты вводили ежедневно в вену. В 1, 3, 5, 7, 10-й дни острого инфаркта миокарда с применением компьютерного комплекса [РС — АТХ Р4 Celeron 2000 + электрокардиограф ЭКЧМП-Н3051 + полиграф П6Ч-01] регистрировали: ЭКГ в 12 отведениях; АД — в бедренной артерии (мм. рт. ст.); в полости левого желудочка внутривентрикулярную электроманометрию (ВЖЭМ —  $dP/dt_{\max}$  и  $dP/dt_{\min}$ ); частоту дыхания/мин (ЧД/мин) и тетраполярную реограмму сердца — ТПРГ (амплитудно-частотный показатель — АЧП) в течение 3 – 6 ч [2, 11]. Про- и антиаритмический эффекты оценивали по ЭКГ: ОЧСС, % ЭС от ОЧСС, интервалам: PQ, QT, QRS; R1 + R2 + R3, СП, QTВ, R1 + S3, SV1 + RV5 [5]; сократимость сердца по индексу сократимости (ИВ),  $dP/dt_{\max}$ , индексу расслабления (ИР),  $dP/dt_{\min}$ ; общее кровоснабжение сердца по амплитудно-частотному показателю ТПРГ (АЧП, мл/мин) и реографическому индексу (РИ, абс. ед.) [11]. Все болезненные манипуляции предвзяли введением анальгетиков.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением пакета программ Microsoft Excel 10.0 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднюю арифметическую величину ( $M$ ) и ошибку средней ( $m$ ). Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [3].

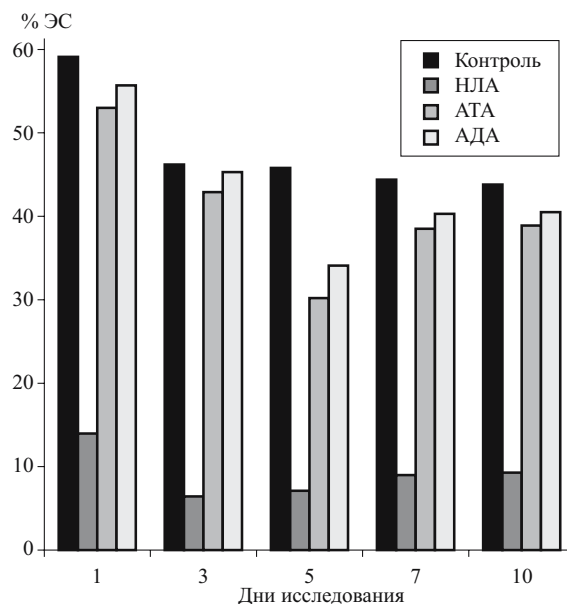
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной серии у бодрствующих кроликов с острым инфарктом миокарда без аритмий в сравнении с неоперированными животными отмечено достоверное снижение САД на 11 – 13 %, сократимости и кро-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. В. Сапожков), ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии, Кемерово, 650029, ул. Ворошилова, 22а.

воснабжения сердца (9 – 15 %) на фоне тахикардии (ОЧСС =  $162,3 \pm 4,5$ ). Статистические данные приведены в табл. 1.

**Изучение проаритмогенного действия.** Наибольшие нарушения кровоснабжения, сократимости и ритма сердца обнаружены в 1-е сутки. НЛА в первые 3 дня достоверно повышала кровоснабжение и сократимость сердца, начиная с 40-й минуты после введения. Эффекты сохранялись до 180 мин на фоне незначительной гипотензии и брадикардии (см. табл. 1). В 5, 7, 10-й дни исследования позитивные изменения основных свойств сердца сохранялись, однако они были на  $9,5 \pm 0,5$  % меньше, чем в первые 3 дня (см. рис. 1). Улучшение работы и кровоснабжения миокарда можно связать с  $\alpha$ -адреноблокирующим коронарорасширяющим действием дроперидола и усиливающим эффектом фентанила [6, 8]. АТА вызывала незначительное снижение САД и ОЧСС. Одновременно отмечалось улучшение кровоснабжения и контрактильности коронарогенно пораженного сердца (табл. 1). Гипотензивный, антиангинальный и кардиостимулирующий эффекты АТА, вероятно, связаны с влиянием диазепама на центральный ГАМК-бензодиазепин-барбитуратный рецепторный комплекс и спазмолитической активностью промедола [9, 10, 12]. АДА, в сравнении с АТА, на фоне гипотензии ( $-5,2 \pm 0,1$ ) в 2 раза увеличивала общий коронарный кровоток и сократимость миокарда, снижая при этом частоту сокращений сердца ( $16,5 \pm 0,5$  %). Кардиопо-



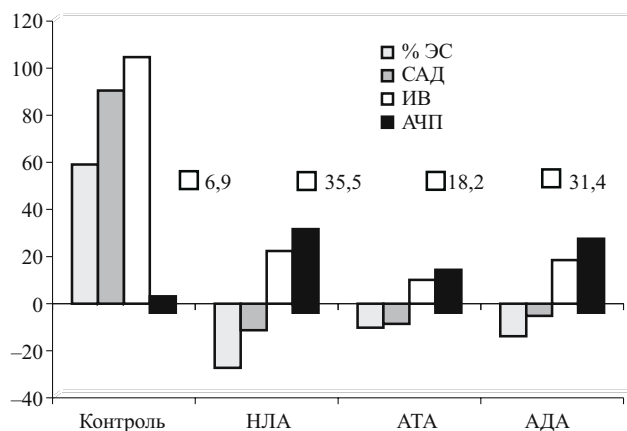
**Рис. 1.** Влияние нейролептанальгезии, атаральгезии и антидепранальгезии на тахикардию при остром инфаркте миокарда (% экстрасистол от общего число сокращений сердца в минуту)  $M \pm m, p < 0,05$ .

зитивный эффект АДА, очевидно, проявляется за счет антидепрессивного и антиоксидантного эффектов пиразидола, гипертензивного и анальгетического действия трамадола [9, 14, 15], а также за счет восстановления баланса между пара- и симпатическим отделами вегетативной нервной системы [13]. Во всех опытах

**Таблица 1.** Изучение проаритмогенного действия средств нейролептанальгезии, атаральгезии и антидепранальгезии при остром инфаркте миокарда без аритмий у бодрствующих кроликов (% от контроля),  $M \pm m; p < 0,05$

Параметры	Контрольная серия 1 (n = 11)		Нейролептанальгезия (n = 10)	Атаральгезия (n = 8)	Антидепранальгезия (n = 9)
	Абс. данные				
САД, мм. рт. ст.	100,5 ± 5,0		1. – 11,3 ± 0,5	– 8,6 ± 0,3	1 – 5,2 ± 0,1
ОЧСС/мин	162,3 ± 4,5		2. – 29,8 ± 4,2	– 18,7 ± 0,6	2. – 16,5 ± 0,5
%ЭС от ОЧСС	0		3. 0	0	3. 0
$dp/dt_{max}$	8322,1 ± 52,5		4. + 21,1 ± 0,2	+ 9,9 ± 0,8	4. + 18,9 ± 0,1
ИБ, с <sup>-1</sup>	114,7 ± 2,8		5. + 22,4 ± 0,6	+ 10,1 ± 0,4	5. + 18,5 ± 0,1
АЧП, мл/мин	7,9 ± 0,2		6. + 35,5 ± 0,9	+ 18,2 ± 0,3	6. + 31,0 ± 0,5
ЧД/мин	67,4 ± 2,6		7. – 21,3 ± 1,8	– 16,6 ± 0,5	7. – 18,8 ± 0,1
PQ (ms)	53,2 ± 1,8		8. – 27,7 ± 0,3	– 19,5 ± 1,4	8. – 22,1 ± 0,2
QT (ms)	136,5 ± 4,1		9. – 25,6 ± 2,3	– 18,3 ± 1,2	9. – 21,3 ± 0,1
QRS (ms)	21,5 ± 1,0		10. – 23,4 ± 1,9	– 15,6 ± 0,8	10. – 21,2 ± 0,1
R1 + R2 + R3 (mv)	0,58 ± 0,02		11. + 21,6 ± 0,7	+ 9,7 ± 0,7	11. + 17,6 ± 0,2
СП, %	46,1 ± 4,5		12. + 26,9 ± 1,5	+ 10,5 ± 0,3	12. + 24,6 ± 0,5
QTB(ms)	0,7 ± 0,02		13. + 11,3 ± 0,5	+ 9,8 ± 0,5	13. + 10,7 ± 0,3
R1 + S3 (mv)	1,9 ± 0,05		14. + 10,1 ± 0,3	+ 8,7 ± 0,5	14. + 10,4 ± 0,1
SV1 + RV5 (mv)	2,4 ± 0,02		15. + 7,2 ± 0,2	+ 6,5 ± 0,1	15. + 6,6 ± 0,2

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 контрольная группа № 1 — животные с острым инфарктом миокарда без аритмий; контрольная группа № 2 — животные с острым инфарктом миокарда и аритмией. Параметры: 1) системное артериальное давление — САД; 2) общее число сердечных сокращений в минуту — ОЧСС/мин.; 3) % ЭС от ОЧСС; показатели сократимости миокарда: 4) первая производная давления в полости левого желудочка —  $dp/dt_{max}$ ; 5) индекс Верагута — ИБ; 6) АЧП — параметр, отражающий общее кровоснабжение сердца, амплитудно-частотный показатель тетраполярной реографии сердца; 7) частота дыхания в минуту — ЧД/мин; интервалы ЭКГ: 8) PQ (ms); 9) QT (ms); 10) QRS (ms); 11) R1 + R2 + R3 (mv); 12) систолический показатель — СП; 13) QTB (ms); 14) R1 + S3 (mv); 15) SV1 + RV5 (mv).



**Рис. 2.** Влияние средств нейролептанальгезии (НЛА), антидепранальгезии (АДА) и атаральгезии (АТА) на ритм (% ЭС), кровоснабжение (АЧП), сократимость (ИВ) ишемизированного сердца и системное артериальное давление (САД), % от контроля,  $M \pm m, p < 0,05$ .

проаритмогенного эффекта у средств НЛА, АДА и АТА не выявлено (табл. 1), что важно для профилактики внезапной смерти при остром инфаркте миокарда [7].

Таким образом, средства НЛА, АДА и АТА ни в одном эксперименте не вызывали нарушений ритма сердца, при этом развивалась стойкая нейровегетативная защита сердечно-сосудистой системы в виде стабилизации артериального давления и работы сердца.

**Изучение антиаритмического действия.** В контрольной серии опытов 2 (острый инфаркт миокарда с тахиаритмиями) происходили более выраженные нарушения системной гемодинамики, сократимости и кровоснабжения сердца за счет аритмий, составляющих 59,1 % от ОЧСС (табл. 2). При этом частота дыханий

увеличивалась до 77,4 в минуту, что косвенно говорит о развивающейся гипоксемии. Смесь дроперидола и фентанила достоверно снижала ОЧСС и % экстрасистол ( $-57,3 \pm 3,3$ ) в сравнении с контрольной группой на 3-й день (см. рис. 1). Существенно улучшались общее кровоснабжение сердца и его сократимость в условиях незначительной гипотензии (табл. 2). Тахипноэ уменьшилась на 21,3 %. Аналогичные качественные изменения вызывала АДА. В количественном выражении они на 7–15 % были меньше чем у НЛА. САД снижалось на 5,2 % от исходного уровня (табл. 2). По позитивному влиянию на аритмии, контрактильность и общее кровообращение сердца исследуемые комбинации распределились в следующем порядке НЛА — АТА — АДА (рис. 1, 2). Анализ соотношений % ЭС от ОЧСС установил, что средства НЛА, АТА и АДА уменьшают не только общее число сокращений сердца, но и количество экстрасистол, особенно НЛА (табл. 2). Наиболее выраженное противоаритмическое действия при остром инфаркте миокарда проявляют средства НЛА и АТА.

Таким образом, можно говорить об антиаритмическом эффекте НЛА, АДА и АТА, который, вероятно, проявляется за счет центрального антиноцицептивного действия анальгетиков и усиления последними периферических адreno-, холиноблокирующего и антиоксидантного эффектов дроперидола, диазепам и пирозидола [4, 6, 12]. Однако конкретный механизм противоаритмического действия неясен и требует специального электрофизиологического исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Средства нейролептанальгезии, атаральгезии и антидепранальгезии не обладают проаритмогенным

**Таблица 2.** Изучение антиаритмического действия средств нейролептанальгезии, атаральгезии и антидепранальгезии при остром инфаркте миокарда с тахиаритмиями (% от контроля),  $M \pm m; p < 0,05$

Параметры	Контрольная серия 2 (n = 15)		Нейролептанальгезия (n = 12)	Атаральгезия (n = 13)	Антидепранальгезия (n = 12)
	Абс. данные				
1. САД, мм. рт. ст.	90,5 ± 5,0		- 11,3 ± 0,5	- 8,6 ± 0,3	1 - 5,2 ± 0,1
2. ОЧСС/мин.	198,2 ± 4,5		- 29,8 ± 4,2	- 18,7 ± 0,6	2. - 16,5 ± 0,5
3. %ЭС от ОЧСС	59,1 ± 2,6		- 57,3 ± 3,3	- 36,2 ± 0,5	3. - 23,8 ± 0,2
4. $dP/dt_{max}$	8122,1 ± 52,5		+ 21,1 ± 0,2	+ 9,9 ± 0,8	4. + 18,9 ± 0,1
5. ИВ, $c^{-1}$	104,7 ± 2,8		+ 22,4 ± 0,6	+ 10,1 ± 0,4	5. + 18,5 ± 0,1
6. АЧП, мл/мин	6,9 ± 0,6		+ 35,5 ± 0,9	+ 18,2 ± 0,3	6. + 31,0 ± 0,5
7. ЧД/мин.	77,4 ± 2,5		- 21,3 ± 1,8	- 16,6 ± 0,5	7. - 18,8 ± 0,1
8. PQ (ms)	52,2 ± 1,8		- 27,7 ± 0,3	- 19,5 ± 1,4	8. - 22,1 ± 0,2
9. QT (ms)	126,5 ± 4,1		- 25,6 ± 2,3	- 18,3 ± 1,2	9. - 21,3 ± 0,1
10. QRS (ms)	21,5 ± 1,0		- 23,4 ± 1,9	- 15,6 ± 0,8	10. - 21,2 ± 0,1
11. R1 + R2 + R3 (mv)	0,48 ± 0,02		+ 21,6 ± 0,7	+ 9,7 ± 0,7	11. + 17,6 ± 0,2
12. СП, %	86,1 ± 4,5		+ 26,9 ± 1,5	+ 10,5 ± 0,3	12. + 24,6 ± 0,5
13. QTВ(ms)	0,6 ± 0,02		+ 11,3 ± 0,5	+ 9,8 ± 0,5	13. + 10,7 ± 0,3
14. R1 + S3 (mv)	0,79 ± 0,01		+ 10,1 ± 0,3	+ 8,7 ± 0,5	14. + 10,4 ± 0,1
15. SV1 + RV5 (mv)	2,2 ± 0,05		+ 7,2 ± 0,2	+ 6,5 ± 0,1	15. + 6,6 ± 0,2

эффектом при остром инфаркте миокарда, напротив, они проявляют антиаритмическое действие с одновременным улучшением кровоснабжения и контрактильности миокарда на фоне стабильной системной гемодинамики.

2. Максимальное противоаритмическое действие проявляется при нейролептанальгезии на 3-й день, атаральгезии и антидепранальгезии с 3-х по 5-е сутки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Альперт, Г. Френсис, *Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство*, Практика, Москва (1994).
2. О. Б. Бондаренко, А. Б. Глот, А. А. Глот и др., *Мед. техника*, № 2, 18 – 20 (2002).
3. В. Боровиков, *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов*, 2-е изд., Издательский дом “Пите”, СПб (2003).
4. А. П. Голиков, *Вестн. интенсивной терапии*, № 1, 62 – 66 (1992).
5. Н. В. Каверина, С. Ю. Бердяев, Е. П. Кишук, О. Е. Пасхина, *Фарматека*, № 2, 11 – 19 (1998).
6. В. А. Крыжановский, *Кардиология*, № 7, 72 – 84 (2001).
7. А. Э. Радзевич, А. С. Сметнев, В. В. Попов, Е. В. Уранова, *Кардиология*, № 6, 99 – 104 (2001).
8. В. В. Руксин, *Неотложная кардиология*, Невский Диалект, СПб (1997).
9. С. Б. Середенин, *Вестн. РАМН*, № 12, 35 – 38 (2003).
10. Е. И. Чазов, *Вестн. РАМН*, № 11, сс. 3 – 6 (2003).
11. М. П. Якушев, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Воронеж (1998).
12. R. L. Cormichael, H. F. Galley, and N. R. Webster, *BJA: Brit. J. Anaesth.*, **81**(2), 284 – 285 (1998).
13. O. Kjellgren and J. A. Gomes J. A., *Am. Heart J.*, **125**, 204 – 215 (1993).
14. T. J. Ryan, J. L. Anderson, N. H. Brooks, et al., *J. Am. Coll. Cardio*, № 28, 1328 – 1428 (1996).
15. T. J. Ryan, E. M. Antman, N. H. Brooks, et al., *J. Circulation*, № 100, 1016 – 130 (1999).

Поступила 25.05.05

## COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIARRHYTHMIC AND PROARRHYTHMOGENIC EFFECTS OF DRUGS FOR NEUROLEPTANALGESIA, ATARALGESIA, AND ANTIDEPANALGESIA IN EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A. M. Yakushev, M. P. Yakushev, and A. V. Sapozhkov

Pharmacology Department, Kemerovo State Medical Academy, ul. Voroshilova 22A, Kemerovo, 650029 Russia

Proarrhythmogenic and antiarrhythmic effects of drugs for neuroleptanalgesia (NLA), ataralgesic (ATA) and antidepranalgesia (ADA) in chronic experiments on sleepless rabbits with acute myocardial infarction, with and without tachyarrhythmias, were studied using ECG, intraventricular electromanometry and tetropolar rheography. NLA (phentanylum, 1 µg/kg + droperidol, 5 µg/kg), ADA (pyrazidole, 1 mg/kg + tramal, 1 mg/kg) and ATA (diazepam, 1 mg/kg + promedol 0.5 mg/kg) produce antiarrhythmic effect with maximum manifestation of NLA on the 3rd day, and of ATA and ADA on 3 – 5th day. This medication increased blood supply and contractility of ischemic myocardium. Proarrhythmogenic effects of this medication were not observed.