

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ АСПЕКТОВ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРЕТИЧНОГО ПРОИЗВОДНОГО ЛИДОКАИНА

Д. С. Блинов, Я. В. Костин, С. Я. Скачилова¹

В результате изучения электрофизиологических параметров сердца кошек установлено, что производное лидокаина с глутаминовой кислотой в качестве аниона (ЛХТ-3-00) не влияет на водителя ритма сердца и возбудимость миокарда предсердий и желудочков, угнетает проводимость в наджелудочковом отрезке сердца, повышает рефрактерность миокарда левого желудочка неповрежденного сердца. В условиях ишемии миокарда проявляется отрицательный хронотропный эффект ЛХТ-3-00, производное лидокаина повышает рефрактерность предсердий, уменьшает возбудимость и удлиняет рефрактерность желудочков.

Ключевые слова: автоматия сердца, возбудимость, проводимость, ишемия, рефрактерность, лидокаин, ЛХТ-3-00

ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений поиска новых противоаритмических средств является модификация структуры известных антиаритмиков. В результате химических превращений меняется активность соединения, его фармакокинетика, и, что немаловажно, модулируются нежелательные эффекты веществ: токсичность и побочное действие [2].

В настоящей работе изучено новое вещество, имеющее лабораторный шифр ЛХТ-3-00, полученное во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ путем замещения анионного фрагмента в молекуле диалкиламинофенилацетамида гидрохлорида (лидокаина) на остаток глутаминовой кислоты.

Установлено, что по спектру противоаритмической активности ЛХТ-3-00 не уступает структурному предшественнику лидокаину, в то же время заметно превосходит лидокаин по продолжительности антиаритмического действия [1].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния лидокаина и его третичного производного — диалкиламинофенилацетамида глутамината (ЛХТ-3-00) — на возбудимость, проводимость, рефрактерность сердечной мышцы, автоматию синусового узла в условиях эксперимента на интактными ишемизированном сердце наркотизированных кошек.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных кошках массой 1,8 – 4,5 кг обоего пола, наркотизированных этил-нарием (50 мг/кг внутривенно). В условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия) в

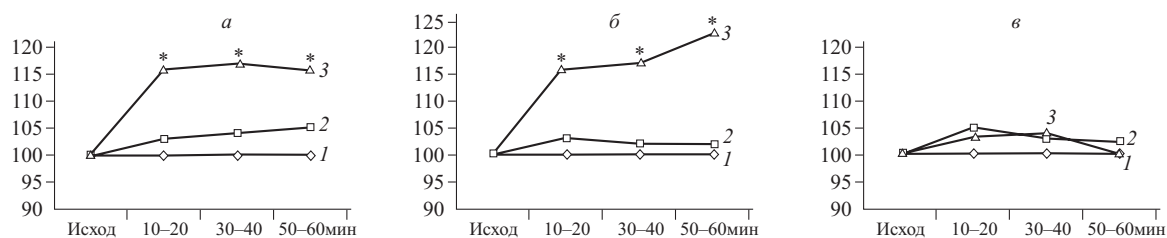
миокард предсердий и желудочков установлены стимулирующие электроды. Регистрацию ЭКГ проводили в 3 стандартных отведениях и с помощью чреспищеводного электрода на электрокардиографе ЭК6Т-02 (Россия), визуальное наблюдение вели по монитору осциллоскопа ОСИ-01 (Россия). Стимуляцию осуществляли электрокардиостимулятором Кордэлектро-4 (Латвия). Ишемию миокарда воспроизводили путем высокой перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии шелковой лигатурой.

Определяли величины показателей, характеризующих автоматизм синусового узла, скорость проведения волны возбуждения, рефрактерность и возбудимость миокарда методом [3]. Измеряли исходные значения электрофизиологических параметров сердца и через 20, 40 и 60 мин после внутривенной инфузии препаратов. В случае моделирования острого инфаркта миокарда — через 10, 30 и 50 мин после коронароокклюзии. Изучаемые вещества вводили внутривенно в течение 2 мин в 0,9 % растворе хлорида натрия, объемом не более 5 мл. Контрольной группе животных вводили 5 мл 0,9 % раствора NaCl.

В работе использовали официальный раствор лидокаина гидрохлорида (“ICN Полифарм”, Россия — ампулы по 2 мл 2 % раствора), третичное производное лидокаина ЛХТ-3-00 L-глутаминат диалкиламинофенилацетамида (субстанция, ВНИЦ БАВ, Россия). Вводимые дозы ЛХТ-3-00 и препарата сравнения составили 5 % от показателя острой токсичности ЛД₅₀, установленного в опытах на мышах.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента при 5 % уровне значимости, критерия “ χ^2 ” на персональном компьютере с процессором AMD K6 и стандартным статистическим пакетом программ.

¹ Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.



Влияние лидокаина и ЛХТ-3-00 на длительность зубца Р (а), интервала PQ (б) и комплекса QRS (в) в условиях эксперимента на intactном сердце.

Звездочка — различия достоверны при сравнении с контролем и лидокаином при $p < 0,05$, 1 — контроль, 2 — лидокаин, 3 — ЛХТ-3-00.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях эксперимента на неповрежденном сердце ЛХТ-3-00, как и препарат сравнения лидокаин, достоверно не увеличивает длительность интервала PP и время восстановления функций синусового узла (ВВФСУ) ни сразу после введения в дозе 8,3 мг/кг, ни в течение последующего часового наблюдения.

Лидокаин при введении в дозе 10 мг/кг не изменяет длительности интервалов P, PQ и QRS при сравнении с контролем (рисунок) и, следовательно, не влияет на проведение возбуждения по предсердиям, атриоventрикулярному узлу и желудочкам. ЛХТ-3-00 повышает продолжительность зубца Р на 16–17–16% на 10–40–60-й минутах наблюдения соответственно ($p = 0,018$). Интервал PQ также претерпевает изменения: по сравнению с контролем и лидокаином его продолжительность возрастает на 17–17–23% на 10–40–60-й минутах наблюдения соответственно ($p < 0,05$). ЛХТ-3-00 в отличие от лидокаина замедляет проведение возбуждения по миокарду предсердий и атриоventрикулярному узлу (см. рисунок).

Лидокаин и ЛХТ-3-00 не увеличивают возбудимость предсердий и желудочков — в течение часа по-

сле введения соединений значения опытных показателей не отличаются от контроля.

Внутривенное болюсное введение лидокаина не приводит к достоверному изменению рефрактерности предсердий, атриоventрикулярного узла и желудочков (см. табл. 1).

В ответ на введение ЛХТ-3-00 на 10-й минуте наблюдения отмечается достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с лидокаином и контролем увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий на 12% от исходных значений. ЛХТ-3-00 не оказывает влияния на рефрактерность атриоventрикулярного узла и на протяжении часового наблюдения достоверно ($p < 0,05$) увеличивает рефрактерность миокарда левого желудочка (см. табл. 1).

Острая окклюзия коронарной артерии (ОКА) приводит к изменению некоторых электрофизиологических параметров сердца. Интервал PP и длительность ВВФСУ увеличиваются по сравнению с исходными значениями. Длительность зубца Р и комплекса QRS уменьшается на протяжении эксперимента. Продолжительность эффективных рефрактерных периодов предсердия, атриоventрикулярного узла и желудочка тоже меньше исходных значений (см. табл. 1). ОКА приводит также к снижению порога возбуждения же-

Таблица 1. Влияние лидокаина и ЛХТ-3-00 на продолжительность эффективных рефрактерных периодов сердечной мышцы ($M \pm m$)

Динамика длительности, %	Время после введения препарата, мин	Контроль	Лидокаин	ЛХТ-3-00	Контроль ОКА	Лидокаин и ОКА	ЛХТ-3-00 и ОКА
ЭРП предсердий	1–5	—	100	—	—	75 ± 7	—
	10–20	102 ± 3	105 ± 3	112 ± 3*	72 ± 3	80 ± 8	111 ± 9
	30–40	107 ± 3	105 ± 3	118 ± 7	78 ± 2	83 ± 6	122 ± 11**
	50–60	106 ± 3	108 ± 7	120 ± 7	80 ± 1	79 ± 3	117 ± 3**
ЭРП АВУ	1–5	—	105 ± 7	—	—	103 ± 9	—
	10–20	108 ± 3	112 ± 6	107 ± 6	97 ± 7	101 ± 7	84 ± 4
	30–40	114 ± 6	116 ± 9	110 ± 6	101 ± 6	93 ± 11	85 ± 6
	50–60	119 ± 6	128 ± 13	113 ± 7	89 ± 16	94 ± 8	75 ± 2
ЭРП желудочков	1–5	—	106 ± 2	—	—	88 ± 11	—
	10–20	103 ± 5	110 ± 5	116 ± 2*	87 ± 5	81 ± 4	116 ± 6*
	30–40	108 ± 5	118 ± 10	122 ± 4*	79 ± 4	91 ± 10	113 ± 1**
	50–60	114 ± 7	112 ± 6	120 ± 4*	85 ± 9	76 ± 4	122 ± 4**

Примечание: ЭРП — эффективный рефрактерный период; АВУ — атриоventрикулярный узел; ОКА — острая коронарная окклюзия. Различия достоверны при сравнении с контролем и исходом: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,001$.

Таблица 2. Влияние лидокаина и ЛХТ-3-00 на автоматизм синоатриального узла при острой миокардинальной ишемии ($M \pm m$)

Показатель	Время наблюдения, мин	Контроль	Лидокаин	ЛХТ-3-00
Интервал RR, %	10 – 20	111 ± 7	108 ± 12	132 ± 6*
	30 – 40	121 ± 5	125 ± 9	151 ± 7*
	50 – 60	127 ± 7	132 ± 11	157 ± 8*
ВВФСУ, %	10 – 20	114 ± 3	100 ± 7	122 ± 6
	30 – 40	108 ± 3	111 ± 13	133 ± 4*
	50 – 60	108 ± 7	95 ± 7	133 ± 1*

Примечание: ВВФСУ — время восстановления функций синусового узла; * — различия достоверны при сравнении с контролем и исходом при $p < 0,05$.

лудочка, угнетению автоматизма синусового узла (см. табл. 2).

Лидокаин в дозе 10 мг/кг внутривенно за 5 мин до коронароокклюзии не приводит к достоверным функциональным изменениям сердца экспериментальных животных.

В отличие от структурного предшественника лидокаина ЛХТ-3-00 на фоне острого инфаркта миокарда угнетает автоматию синусового узла (см. табл. 2), приводит к снижению возбудимости миокарда желудочков — на 40 – 88 – 64 % на 10 – 30 – 60-й минутах после введения исследуемого соединения соответственно ($p < 0,05$), не изменяя при этом возбудимости предсердий и распространения волны возбуждения по проводящей системе сердца.

Рефрактерность предсердий и желудочков повышается на протяжении всего эксперимента (см. табл. 1).

При сравнении результатов исследования видно, что третичное производное диалкиламинофенилацетамида ЛХТ-3-00 приводит к более выраженным сдвигам функциональных электрофизиологических параметров сердца, нежели структурный предшественник лидокаин.

В частности, ЛХТ-3-00, не угнетая пейсмекерные клетки синоатриального узла, замедляет проведение волны возбуждения с предсердий и атриовентрикуляр-

ного узла на миокард желудочков и, следовательно, может использоваться для предотвращения и купирования наджелудочковых тахикардий неишемического генеза.

Диалкиламинофенилацетамида глутаминат заметно повышает рефрактерность миокарда левого желудочка, не влияя при этом на функцию возбудимости.

В условиях остро развивающейся миокардинальной ишемии соединение угнетает водитель ритма сердца, не нарушая при этом проводимости. ЛХТ-3-00 увеличивает рефрактерность предсердий, снижает возбудимость и повышает рефрактерность желудочков, что объясняет его высокую противоритмическую активность в отношении ишемических желудочковых аритмий.

ВЫВОДЫ

1. L-глутаминат диалкиламинофенилацетамида (ЛХТ-3-00) более выражено изменяет электрофизиологические параметры интактного и ишемизированного сердца, чем структурный предшественник лидокаин.

2. Эффективность ЛХТ-3-00 по предотвращению предсердных аритмий неишемического происхождения может быть связана с угнетением проведения возбуждения в наджелудочковом отрезке сердца.

3. Антиаритмическая активность в отношении ишемических желудочковых нарушений ритма может объясняться увеличением рефрактерности и снижением возбудимости миокарда желудочков.

4. Недостатком ЛХТ-3-00 является его отрицательный хронотропный эффект, проявляющийся при ишемии миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. С. Блинов, *Автореф. дис... канд. мед. наук*, Купавна (2002).
2. Н. В. Каверина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **6**, 12 – 15 (1994).
3. А. А. Котляров, *Рос. кардиол. ж.*, **1**, 53 – 55 (2002).

Поступила 23.01.03

STUDYING THE MECHANISM OF ANTIARRHYTHMIC ACTION OF A TERTIARY DERIVATIVE OF LIDOCAINE

D. S. Blinov, Ya. V. Kostin, and S. Ya. Skachilova

Department of Pharmacology, Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000 Russia

The investigation of electrophysiological parameters of the cardiac activity in cats showed that, a derivative of lidocaine with glutamic acid (anion), does not influence the cardiac pacemaker and the myocardial excitability of atrium and ventricles, but decreases the atrioventricular conduction and increases the refractory period of myocardium in the left ventricle of intact heart. Under the conditions of myocardial ischemia, LKhT-3-00 exhibits a negative chronotropic effect. Lidocaine glutamate increases the refractory period of atrium and decreases the excitability and refractory period of ventricles.