

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИДОКАИНА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАННИХ ОККЛЮЗИОННЫХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ АРИТМИЙ

О. В. Артемьева, А. В. Коряйкина, А. В. Зорькина¹

В опытах на крысах с фоновым нарушением липидного и углеводного обмена исследовали антиаритмическую активность лидокаина на модели ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий. Установлено, что лидокаин (10 мг/кг) в данных условиях не оказывает достоверного противоаритмического действия. Кроме того, обнаружены изменения течения ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий на фоне нарушения липидного и углеводного обмена у крыс.

Ключевые слова: лидокаин, аритмии, нарушение липидного и углеводного обмена

ВВЕДЕНИЕ

При внедрении в клиническую практику антиаритмических препаратов отмечается большое количество побочных эффектов, которые не выявляются в обычных токсикологических исследованиях, но они проявляются у больных на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ и функционального состояния важнейших органов и систем [4, 6]. В настоящее время доказана приоритетная роль дислипидемий в патогенезе атеросклероза, являющегося непосредственной причиной ИБС [3].

Известно, что в основе коронарной болезни лежит региональная транзиторная недостаточность, характеризующаяся сменой периода острой ишемии миокарда периодом восстановления кровотока в нем, т.е. реперфузией. При этом нередко развиваются опасные для жизни нарушения ритма сердца — окклюзионные и постишемические реперфузионные аритмии [2, 7]. Лидокаин является препаратом выбора при остром инфаркте миокарда, когда лечение показано из-за наличия преждевременных желудочковых комплексов, желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков [5, 8].

Целью работы явилось изучение противоаритмической активности лидокаина на моделях ранних окклюзионных (РОА) и реперфузионных (РПА) аритмий в условиях нарушения липидного и углеводного обмена.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на 80 белых крысах обоего пола массой 180 – 200 г, наркотизированных тиопентал-натрием (40 мг/кг внутривенно).

Моделировали РОА и РПА по методу В. Г. Сторожук и А. А. Столярчук (1980, 1985). Оценивали изме-

нения частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоту эктопических сокращений (ЧЭС), частоту возникновения желудочковых экстрасистол (ЖЭ), желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ), нарушений проводимости, а также начало возникновения и продолжительность аритмий.

Экспериментальные нарушения сердечного ритма воспроизводили в условиях нарушения липидного и углеводного обмена на следующих моделях дислипидемий: холестериневая дислипидемия, которую моделировали по методу S. Y. K. Jowsufzai и соавт. (1976) в модификации М. В. Есиной и С. Е. Хоронко (2002), аллоксан-холестериневая дислипидемия — по методу О. В. Артемьевой и А. В. Зорькиной [1], аллоксановая гипергликемия — по методу И. В. Мадянова и И. А. Волчегорского (1997).

С целью предупреждения нарушений сердечного ритма вводили 2% раствор лидокаина — 2 г вену за 2 – 3 мин до моделирования аритмии в дозе 10 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Exell на IBM PC. Вычисляли средние значения и их стандартные ошибки, достоверность различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия χ^2 при 5 % уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе животных без фонового нарушения липидного и углеводного обмена (интактная группа) наложение лигатуры на коронарную артерию приводило к снижению ЧСС на 30 % от исходной, развитию ЖЭ и ЖТ в 75 % случаев, которые регистрировали весь период наблюдения. У 17 % подопытных крыс наблюдали преходящие эпизоды полной атриовентрикулярной блокады, 25 % подопытных животных погибли в результате ФЖ. Введение лидокаина в дозе 10 мг/кг не влияло на ЧСС, отмечалось достоверное снижение количества РОА до 10 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

При восстановлении коронарного кровотока в данной экспериментальной группе животных в 100 %

¹ Кафедра поликлинической терапии и функциональной диагностики (зав. — проф. А. В. Зорькина) ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, 430003, ул. Ульянова, 26.

случаев регистрировали РПА (табл.2). Предварительное введение лидокаина достоверно снижало частоту возникновения аритмий, что подтверждает общепризнанную противоаритмическую активность препарата (табл.2).

При моделировании РОА у животных с холестериновой дислипидемией в 80 % случаев были зарегистрированы эпизоды ЖТ, в 100 % — эпизоды нарушений атриовентрикулярной проводимости, возникшие на 7–20-й минуте эксперимента и продолжавшиеся от 10 с до 20 мин наблюдения. Достоверных изменений ЧСС не регистрировали (табл. 1). Несмотря на то, что предварительное введение лидокаина на данной модели полностью купировало развитие нарушений проводимости, на 10–15-й минуте в 60 % ($p > 0,05$) случаев развились аритмии, которые были представлены ЖЭ и короткими эпизодами ЖТ и ФЖ. У 20 % животных ФЖ привела к летальному исходу (табл. 1).

Изменилось и течение РПА в условиях холестериновой дислипидемии по сравнению с интактной группой: восстановление коронарного кровотока сопровождалось развитием полной атриовентрикулярной блокады в 80 % случаев ($p > 0,05$) и аритмиями (70 % животных), имевшими более раннее начало и боль-

шую продолжительность ($p < 0,05$), (табл. 2). Введение лидокаина животным с нарушением липидного обмена не предотвращало возникновения РПА: нарушения сердечного ритма сохранялись в 7 из 10 случаев, из них в 50 % случаев пароксизмы ЖТ переходили в ФЖ (табл. 2), что свидетельствует о снижении антиаритмической активности лидокаина в условиях холестериновой дислипидемии.

При моделировании сочетанных нарушений липидного и углеводного обмена (аллоксан-холестериновая дислипидемия) воспроизведение РОА сопровождалось развитием желудочковых тахикардий у 90 % животных (табл. 1). При использовании лидокаина в данной группе животных не наблюдалось достоверной антиаритмической активности препарата. РОА отмечались в 40 % случаев ($p > 0,05$) и были представлены эпизодами ЖТ и политопными ЖЭ (табл. 1).

Реперфузионные аритмии на модели аллоксан-холестериновой дислипидемии регистрировались в 80 % случаев и были представлены ЖЭ. Они возникали через 30 ± 10 с после ослабления лигатуры ($p < 0,05$ по сравнению с интактной группой). У 40 % подопытных животных наблюдали нарушения атриовентрикулярной проводимости (табл. 2). При этом антиаритмиче-

Таблица 1. Исследование антиаритмической активности лидокаина на модели ранних окклюзионных аритмий ($M \pm m$)

Условия проведения эксперимента	n	ЧСС исходная	ЧСС после введения лидокаина	ЧСС после ОКА	ЧЭС	Аритмии		Нарушения проводимости
						Всего	ФЖ	
Интактные	12	375 ± 30	—	260 ± 53 [#]	120 ± 63	9	3	2
Интактные+лидокаин	10	355 ± 23	306 ± 11	280 ± 22	220	1*	0	0
Холестериновая дислипидемия	10	330 ± 70	—	280 ± 53	260 ± 17*	8	0	10*
Холестериновая дислипидемия+лидокаин	10	320 ± 46	285 ± 22	261 ± 18	170 ± 60	6	2	0
Аллоксан-холестериновая дислипидемия	10	340 ± 72	—	253 ± 30	30 ± 14*	9	0	0
Аллоксан-холестериновая дислипидемия+лидокаин	10	396 ± 38	342 ± 32	300 ± 42	96 ± 38	4	0	0
Аллоксановая гипергликемия	8	360 ± 21	—	290 ± 15 [#]	36 ± 12*	8	0	0
Аллоксановая гипергликемия+лидокаин	10	410 ± 25	320 ± 34	274 ± 40	115 ± 38	3	0	0

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: с интактными животными; [#] — с исходными данными. ОКА — окклюзия коронарной артерии. n — число животных.

Таблица 2. Исследование антиаритмической активности лидокаина при реперфузионных аритмиях на фоне моделирования дислипидемий ($M \pm m$)

Условия проведения эксперимента	n	Характер ритма		Аритмии		Нарушения проводимости	Начало, с	Продолжительность, с
		ЧСС	ЧЭС	Всего	ФЖ			
Интактные	9	247 ± 46	90 ± 36	9	0	2	13 ± 5	300 ± 86
Интактные+лидокаин	10	160 ± 42	124 ± 62	1*	1	1	4 ± 1	30
Холестериновая дислипидемия	10	147 ± 22	80 ± 56	7	3	8*	2 ± 1*	> 600*
Холестериновая дислипидемия + лидокаин	8	184 ± 35	80 ± 24	7 [#]	4	0	20 ± 10	30 – 600
Аллоксан-холестериновая дислипидемия	10	213 ± 12	50 ± 35	8	0	4	30 ± 10	30 ± 15*
Аллоксан-холестериновая дислипидемия+лидокаин	10	140 ± 17*	120 ± 44	8 [#]	3	0	54 ± 17 [#]	30 – 600
Аллоксановая гипергликемия	8	180 ± 25	68 ± 15	7	1	3	42 ± 13*	120 ± 53*
Аллоксановая гипергликемия+лидокаин	10	175 ± 16	122 ± 46	5	3	4	45 ± 12 [#]	30 – 600

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * – с интактными животными; # – с данными при введении лидокаина для купирования аритмии на интактных животных.

ская активность лидокаина также достоверно снижалась: наблюдалось усугубление синусовой брадикардии сразу после реперфузии на 44 % по сравнению с интактной группой и на 34 % по сравнению с контрольной (дислипидемия без коррекции) ($p < 0,05$). Аритмии регистрировались в 80 % случаев, причем у 30 % животных пароксизмы ЖТ перешли в ФЖ, которая привела к гибели подопытных крыс. Несмотря на введение лидокаина в ряде случаев возросла общая продолжительность РПА (30 – 600 с), табл. 2.

При моделировании аллоксановой гипергликемии перевязка коронарной артерии у животных приводила к синусовой брадикардии. РОА регистрировали в 100 % случаев (табл. 1). Достоверной антиаритмической активности лидокаина в данной экспериментальной группе животных также не отмечалось: нарушения сердечного ритма регистрировали в 30 % случаев ($p > 0,05$), табл. 1.

РПА на фоне аллоксановой гипергликемии возникали в 87 % случаев и имели достоверно более позднее начало и меньшую продолжительность (120 ± 53 с) ($p < 0,05$ по сравнению с данным показателем при моделировании РПА в группе животных без нарушения обмена веществ). Нарушения атриоventри-

кулярной проводимости регистрировали у 37 % подопытных животных (табл. 2). Предварительное введение лидокаина в дозе 10 мг/кг в этой группе животных не оказало достоверного антиаритмического влияния на течение РПА (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. В условиях моделирования холестериневой дислипидемии у крыс изменяется характер течения ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий: возрастает доля атриоventрикулярных блокад, реперфузионные аритмии носят более стойкий характер.

2. Противоаритмический эффект лидокаина (10 мг/кг) при ранних окклюзионных и реперфузионных аритмиях на фоне нарушения липидного и углеводного обмена у крыс снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Артемьева, А. В. Зорькина, *Рос. кардиол. ж.*, № 5, 74 – 77 (2004).
2. М. В. Биленко, *Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения)*, Медицина, Москва (1989).

3. А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, *Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения*, Питер Ком, Санкт-Петербург (1999).
4. В. И. Метелица, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(2), 68 – 77 (2005).
5. Р. Г. Оганов, В. И. Метелица, *Тер. архив*, № 1, 77 – 81 (1999).
6. А. И. Хакоева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1995).
7. S. G. Priori, J. Barhanin, R. Hauer, et al., *Circulation*, **99**(4), 518 – 528 (1999).
8. T. Ryan, T. Anderson, E. Antman, et al., *A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction)*, *JACC*, **28**(5), 1328 – 428 (1996).

Поступила 06.09.06

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF LIDOCAINE UNDER CONDITIONS OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISMS DISTURBANCES IN MODELING EARLY OCCLUSIONAL AND REPERFUSIONAL ARRHYTHMIAS

O. V. Artem'eva, A. V. Koryaikina, and A. V. Zor'kina

Department of Polyclinical Therapy and Functional Diagnostics, Mordvinian State University,
ul. Ul'yanova 26, Saransk, Mordvinia, 430033, Russia

The antiarrhythmic activity of lidocaine on the models of early arrhythmias induced by occlusion and reperfusion was studied in rats with background derangements of lipidic and carbohydrate metabolisms. It was established that lidocaine in a dose of 100 mg/kg did not produce reliable antiarrhythmic action under these conditions. In addition, changes in the development of early occlusional and reperfusional arrhythmias against the background violation of lipid and carbohydrate metabolisms were found.