

Ж. К. АСЛАНЯНЦ, А. А. АБИНДЕР, А. Н. КУДРИН

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИНДЕРАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АРИТМИИ, ВЫЗВАННОЙ ХЛОРИДОМ КАЛЬЦИЯ

В последние годы появилось множество работ экспериментального и клинического характера, посвященных изучению механизмов фармакологического действия бета-адреноблокаторов [9, 10, 17, 18, 24, 26—28]. Бета-адреноблокатор индерал (пропранолол) удлиняет время наступления аритмий, вызванных хлоридом кальция и аконитином [17, 19]. Показано, что индерал не устраняет эктопической активности, индуцируемой токсическими дозами хлорида бария и строфантозида—К [3, 4].

Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические данные, вопрос о том, изменение функционирования каких клеточных структур лежит в основе антиаритмического действия бета-адреноблокаторов, еще далек от своего окончательного разрешения.

Методика. Изучение фармакологического действия индерала проводилось на кроликах породы «шиншилла» весом 3—3,5 кг. Экспериментальной моделью служила аритмия, вызываемая внутривенным введением хлорида кальция. В контрольной серии опытов (5 животных) кролики наркотизировались внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1,1—1,5 г/кг. Хлорид кальция в дозах 25, 50 и 75 мг/кг в течение 3 сек. вводился в краевую вену уха. ЭКГ регистрировали в 3 стандартных отведениях с помощью прибора ЭЭГП-04.

Индерал вводился в краевую вену уха за 30 сек. до введения хлорида кальция, со скоростью 1,5 мг/кг в мин. Хлорид кальция вводился с той же скоростью, что и в контроле, в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. В этой серии опытов, наряду с записью ЭКГ, производилась регистрация давления в полости левого желудочка и объемной скорости кровотока в левой сонной артерии (5 животных).

Под местной новокаиновой анестезией препарировали левую и правую сонные артерии. На левую сонную артерию одевали датчик индукционного расходомера, с помощью которого регистрировался ее объемный кровоток. Для регистрации внутрижелудочкового давления в левый желудочек через правую сонную артерию вводился заполненный физиологическим раствором катетер, который присоединялся к трансдюсеру электроманометра. Все показатели одновременно регистрировались на чернильнопишущем физиографе.

Результаты. В контроле хлорид кальция в дозе 25 мг/кг вызывал у кроликов кратковременную брадикардию, сменяющуюся полным восстановлением ритма (рис. 1). В дозе 50 мг/кг хлорид кальция вызывал нарушение ритма в виде экстрасистолии и нарушения А-V проводимости. Аритмия длилась 2—3 мин. (рис. 2). Введение хлорида кальция в дозе 75 мг/кг вызывало фибрилляцию желудочков, переходящую в асистолию, и приводило к гибели животных в течение 1—2 мин. (рис. 3).

Представлялось интересным выяснить, какие произойдут изменения в структуре ответной реакции сердечно-сосудистой системы на форсированное введение больших доз CaCl_2 при фармакологическом ингибировании бета-адренорецепторного аппарата волокон сердечной мышцы. Учитывая, что ионы Ca , помимо их аритмогенного действия, могут существенно влиять на сократимость и тонус миокарда и на периферическое сопротивление сосудистого русла, ЭКГ регистрация реакции сердца на введение CaCl_2 в этой серии экспериментов была дополнена записью внутрижелудочкового давления и объемной скорости кровотока в сонной артерии. Введение индерала в дозе 1,5 мг/кг сопровождалось уменьшением частоты номотопных сокращений в среднем на 18% (см. рис. 1).

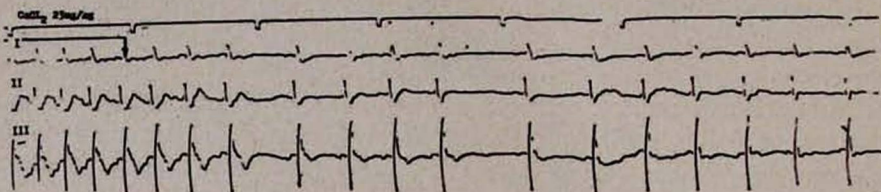


Рис. 1. Кролик. Реакция на внутривенное введение 25 мг/кг CaCl_2 .

На всех рисунках сверху вниз: отметка времени /сек/; I, II и III отведение ЭКГ. Стрелкой обозначен момент введения CaCl_2 .

На фоне индерала хлорид кальция в дозе 25 мг/кг вызывал увеличение внутрижелудочкового давления в среднем на 16,5 мм рт. ст.; при этом скорость кровотока в сонной артерии уменьшалась в среднем на 10,5 мл/мин. Конфигурация желудочкового комплекса ЭКГ существенно не изменилась (рис. 2). На фоне индерала введение хлорида кальция

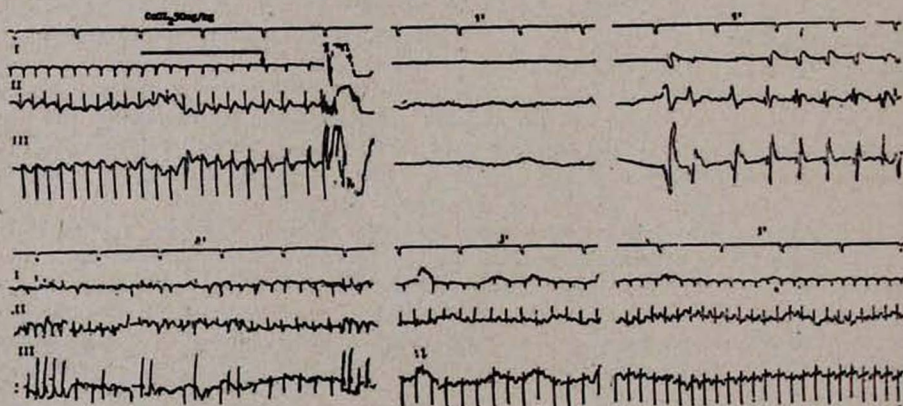


Рис. 2. Кролик. Реакция на внутривенное введение 50 мг/кг CaCl_2 . Кратковременная асистолия, переходящая в узловой ритм. Восстановление синусового ритма на третьей минуте с момента введения CaCl_2 .

в дозе 50 мг/кг вызывало фибрилляцию желудочков или идиовентрикулярный ритм. Аритмия длилась 7—12 мин.; при этом, как правило, на фоне диастолического гипертонуса миокарда (конечно-диастолическое давление в среднем равнялось 28,5 мм рт. ст.) кровоток в сонной арте-

рии снижался до нуля. Затем происходило постепенное восстановление ритмической деятельности желудочков сердца, сочетающееся с нарастанием скорости кровотока в сонной артерии и восстановлением синусового ритма (рис. 3). Введение хлорида кальция в дозе 100 мг/кг вызывало кратковременное повышение внутрижелудочкового давления и увеличение скорости кровотока в сонной артерии. Однако этот эффект

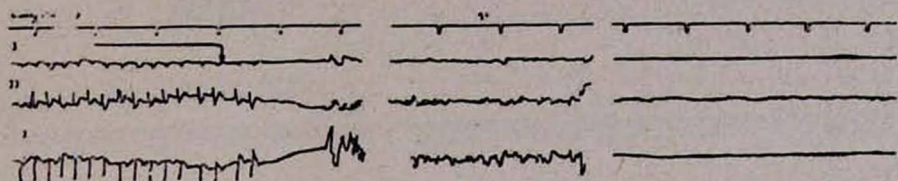


Рис. 3. Кролик. Реакция на внутривенное введение 75 мг/кг CaCl_2 . Необратимое нарушение сердечного ритма.

быстро сменялся резким нарушением гемодинамики, приводящим к гибели животного (рис. 4).

Обсуждение. В настоящее время большинство исследователей связывают противоаритмическое действие индерала с блокированием облегчаемого липидами транспорта Ca^{+2} из внеклеточного пространства в систему саркоплазматического ретикулума мышечного волокна [20].

На основании литературных данных [5, 19] можно полагать, что аритмогенное действие хлорида кальция не является следствием возбуждения бета-адренорецепторов и холинорецепторов миокарда, а происходит в силу непосредственного действия его на мембраны.

Сопоставление аритмогенного и кардиотоксического эффектов, возникающих при внутривенном введении хлорида кальция intactным животным и кроликам, которым за 30 сек. до введения хлорида кальция вводился индерал со скоростью 1,5 мг/кг в мин., позволяет в качестве одной из возможных точек приложения кардиотропного действия индерала, помимо влияния на бета-адренорецепторы, предположить кальций-транспортную систему мышечного волокна. Как известно, эта система в норме принимает участие в регуляции сопряжения электрического процесса, протекающего на мембране, с механо-химической трансформацией энергии АТФ сократительными белками.

При внезапном превышении внеклеточной концентрации кальция определенного критического порога возникает конкуренция между натрием и кальцием за транспортные пути, через которые в норме осуществляется медленная диастолическая деполяризация волокон клеточной мембраны, обладающих спонтанной активностью. Именно этим антагонизмом можно объяснить замедление спонтанного ритма при введении кроликам хлорида кальция в дозе 25 мг/кг. Однако дальнейшее увеличение концентрации внеклеточного кальция создает условия, при которых скорость изменения трансмембранного потенциала волокон специализированной системы за счет переноса заряда ионами Ca^{+2} становится соизмеримой со скоростью медленной диастолической деполяризации натриевой природы. При этом параллельное действие ионов Ca^{+2} на

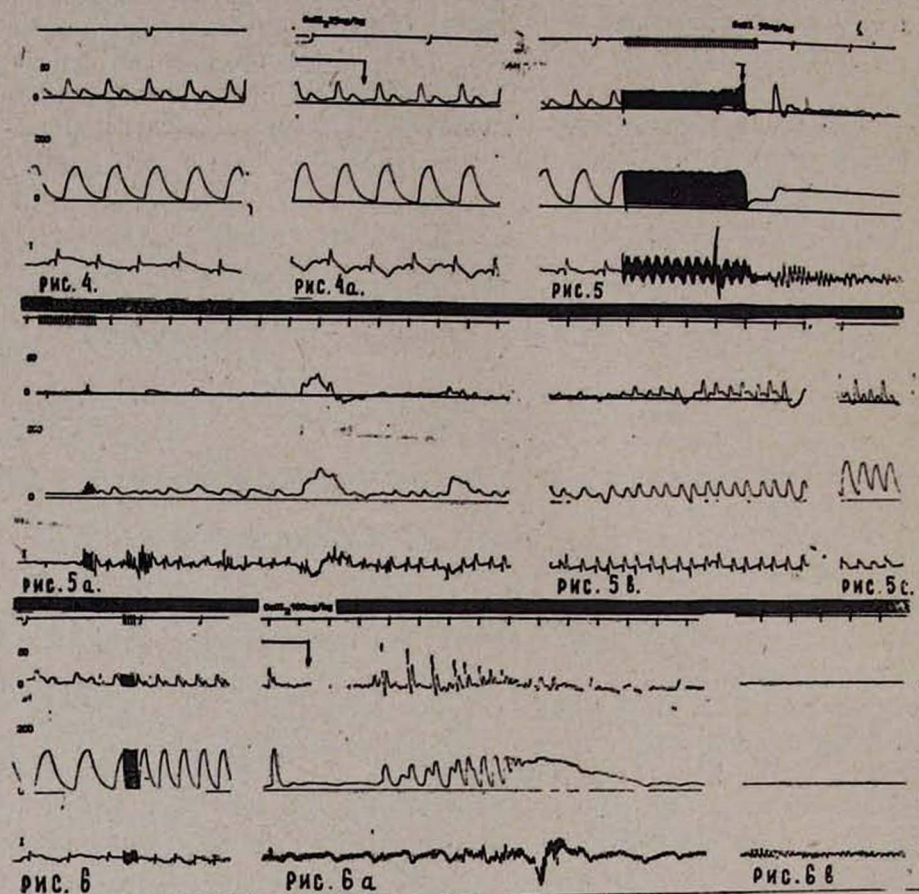


Рис. 4. Кролик. Через 30 сек. после внутривенного введения 1,5 мг/кг индерала.

Рис. 4а.— 6. Кролик. Реакция на внутривенное введение CaCl_2 (25; 50; 100 мг/кг соответственно) на фоне премедикации индералом (1,5 мг/кг).

клетки номотопного водителя ритма, а также на волокна специализированной системы желудочков дает предпосылки для возникновения множественных одномоментно функционирующих очагов периодической активности, что кардиографически проявляется политопной желудочковой экстрасистолой, переходящей в определенном проценте случаев в фибрилляцию желудочков. Нарушения сократительной деятельности сердца, возникающие при внутривенном введении хлорида кальция, связаны не только с расстройством субординационных отношений в деятельности проводящей системы сердца, но и с прямым действием внеклеточного кальция на сократительный аппарат мышечного волокна, что проявляется в резком повышении конечно-диастолического левожелудочкового давления.

Таким образом, при форсированном введении CaCl_2 гибель животных может наступить как в результате необратимого нарушения ритмической деятельности сердца, так и резкого нарушения процесса диастолической релаксации сердечной мышцы. Учитывая современные представления о структурной организации механизмов циклического перераспределения Ca^{+2} между клеточной цитоплазмой и внеклеточной жидкостью, можно допустить, что феномен блокады диастолического расслабления связан с диффузно-градиентным переносом Ca^{+2} в области мембран в систему саркоплазматического ретикулума. Резкое пересокращение саркомеров может повлечь за собой нарушение функционального синцитиального строения сердечной мышцы, что автоматически должно привести к появлению множественных препятствий на пути распространения номотопной волны возбуждения. Возникающая при этом фибрилляция желудочков связана не столько с появлением эктопических водителей ритма, сколько с механическим разобщением синцитиальной структуры саркомеров. Именно этим обстоятельством можно объяснить необратимость фибрилляции.

Выводы

1. Кальций хлорид в дозе 75 мг/кг вызывает необратимую фибрилляцию желудочков.

2. Премедикация животных индералом в дозе 1,5 мг/кг повышает резистентность сердечной мышцы к действию токсических доз CaCl_2 .

I ММИ им. И. М. Сеченова

Поступило 15/III 1972 г.

Ժ. Կ. ԱՍԼԱՆԻԱՆԿ, Ա. Ա. ԱԲԻՆԴԵՐ, Ա. Ն. ԿՈՈԴՐԻՆ

ԻՆԴԵՐԱԼԻ ՀԱՎԱՌԻԹՄԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ԱՌԻԹՄԻԱՅԻ
ԺԱՄԱՆԱԿ, ԱՌԱՋԱՑԱՄ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՔԼՈՐԻԴՈՎ

Ա մ փ ո փ ո մ

Բացահայտված է, որ ճազարների պրեմեդիկացիան 1,5մգ/կգ ինդերալով բարձրացնում է սրտամկանի դիֆազրոդակահանությունը կալցիումի քլորիդի թունավոր դոզաների ազդեցության հանդեպ:

ZH. K. ASLANIANC, A. A. ABINDER, A. N. KOODRIN

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF INDERAL UNDER EXPERIMENTAL
ARRHYTHMIC PULSE CAUSED BY CALCIUM CHLORIDE

S u m m a r y

It has been established that the premedication of rabbits with inderal with a dose of 1,5 mg/kg enhances the resistance of the cardiac muscles to the action of toxic doses of CaCl_2 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Доцицин В. Л., Жаров Е. И., Аршакуни Р. О. Кардиология, 1967, 10, 59.
2. Доцицин В. Л., Симонов В. И. Кардиология, 1971, 12, 50.
3. Моисеев С. Г., Устинова Е. З. Кардиология, 1967, 8, 98.
4. Моисеев С. Г., Устинова Е. З., Абиндер А. А. Терапевтический архив, 1969, 11, 13.
5. Мохаммед Эль Сайед Аммар. Дисс. канд., 1969.
6. Парин В. В., Меерсон Ф. З. Кардиология, 1971, 4, 5.
7. Хаунина Р. А. Фармакология и токсикология 1970, 1, 8.
8. Ealdassare M., Brandollin P., Nafrinill, Verucchi R. Minerva anestesiol, 1969, 35 12, 1198—1201.
9. Black J. W., Stephenson L. S. Lancet, 2; 311—314, 1962.
10. Black J. E., Crowther A. F., Shanks R. G., Smith L. H. and Dornhorts Lancet, 1964; 1: 1080.
11. Dollary C. T., Paterson J. W., Connolly M. E. Clin. Pharmacol and therap, 1969, 10, 6, 765—789.
12. Engstfeld G. Zeitschrift ges. exp. med, 1967, Bd 144, 300.
13. Glanelly Ralph E., Harrison Donald C. Geriatrics, 1970, 25, 4, 120—128.
14. Jkezo Etsutaro, basuda Katsukisa, Hattori Jashio. Anest. Anesth. And Analg. Current Res., 1969, 48, 4, 598—604.
15. Ибацуки Кэньити, Юсацу Ёэо et al. Japan J. Anaesthesiol. 1966, 115, 8, 681—687.
16. Levis J. B. Canad. Anaesth. Soc. J., 16, 547—556 1969.
17. Lucches E. R. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1965, 148, 94.
18. Lucchesi B. R., Whitsitt L. S. Brown N. L. Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1966, 44, 4, 544—547.
19. Marmo E. P. Di Mezza Minerva anestesiol, 1970, 36, 1, 34—40.
20. Nayler W. G. Pharmacol Exp. Therap. 1966, 153, 9, 479—484.
21. Paget G. E. Brit. M. J. 1963, 2, 1266.
22. J. Pappi W. Forster; L. Szekkeres and V. Roster Experientia, 1966, 22, 8, 524—525.
23. Folett, T. Minerva med, 1970, 61, 48, 2669—2677.
24. Sekiya A. and Vaughan Williams. Ibid, 1965, 24, 307.
25. Sharma B. L. Brit. J. Anaesth., 1966, 38, 11, 871—877.
26. Stocki J. P. Pand Dale N. Brit. med. J., 1963, 2, 1930.
27. Vaughan Williams E. M. Amer. Heart. J., 1963, 66, 569.
28. Vaughan Williams and Sekiya A. Lancet, 1963; 1, 420.