

Ф. Э. АББАСОВ, А. В. МЕЩЕРЯКОВ, Ф. И. ЗАРГАРЛИ, Г. В. БАБАЛЯН

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ЭФФКТ ГЛЮКАГОНА ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

После первого сообщения о положительном инотропном и хроно-тропном действии глюкагона [10], уже в течение 20 лет изучение его гемодинамических эффектов является предметом многочисленных клинических и экспериментальных исследований [8, 10—12, 15, 17, 19, 28]. Поэтому мы поставили цель изучить влияние глюкагона на показатели гемодинамики большого и малого круга кровообращения, на сократительную способность миокарда и коронарный кровоток в эксперименте на модели ОСН.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 16 беспородных собаках обоего пола, весом 14—26 кг (в среднем $18,0 \pm 2,1$ кг). Премедикацию осуществляли внутривенным введением 2% раствора промедола из расчета 10 мг/кг. После внутривенного введения 1% раствора тиопентала натрия (10—15 мг/кг) и сукцинилхолина животных интубировали и переводили на ИВЛ при помощи респиратора РО-2. Основной наркоз поддерживали подачей газонаркотической смеси N_2O и O_2 в соотношении 2:1 и дробным введением фентанила и седуксена.

Обнажали бедренные сосуды с обеих сторон: через бедренные артерии катетеризировали восходящую аорту и левый желудочек, а через вены—легочную артерию и правый желудочек. Так же катетеризировали одну из яремных вен для инфузии лекарственных средств и постоянного измерения центрального венозного давления. Затем производили торакотомию по 4-му межреберью справа, вскрывали перикард и выделяли восходящую аорту. Датчик электромагнитного расходомера РКЭ-1 установили на восходящую аорту. Регистрацию давления в полостях сердца производили с помощью тензометрических датчиков фирмы «Siemens-Elema». Кривые кровотока, давления и сократимости, а также ЭКГ во II стандартном отведении регистрировали одновременно на самописце «Мингограф-82» фирмы «Siemens-Elema». Коронарный кровоток определяли прямым методом, путем катетеризации коронарного синуса через ушко правого предсердия.

4 собаки составили контрольную группу. У остальных 12 собак моделировали острую сердечную недостаточность (ОСН) путем перевязки нисходящей ветви передней межжелудочковой артерии на уровне ее средней трети с последующим введением в зоны ишемии миокарда

0,5 мл 10% раствора хлористого кальция. Спустя 15–20 мин. в передне-верхушечной области левого желудочка образовывалась зона акинезии. Критерием развития ОСН считали снижение СИ до 1,8–2,0 л/мин./м. В обеих группах животных глюкагон вводили одновременно в течение 1 минуты внутривенно в дозе 0,1 мг/кг.

Гемодинамический эффект глюкагона оценивали по следующим показателям:

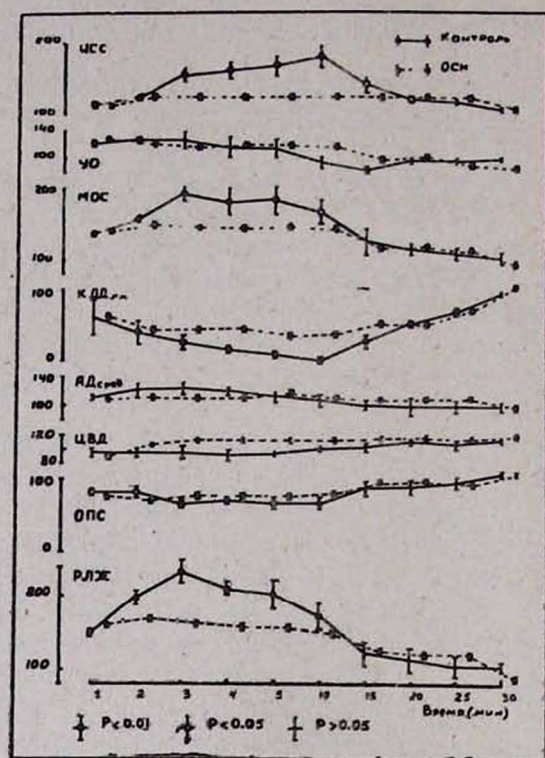


Рис. 1. Влияние глюкагона на показатели центральной и периферической гемодинамики в контрольной группе ($n=4$) и при острой сердечной недостаточности ($n=12$). Здесь и на рис. 2, 3, 4 показатели гемодинамики изображены в процентах от исходной величины.

1. Гемодинамика большого круга кровообращения: частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД лж), ударный объем сердца (УО), минутный объем сердца (МОС), общее периферическое сопротивление (ОПС), работа левого желудочка (РЛЖ) и центральное венозное давление (ЦВД).

2. Гемодинамика малого круга кровообращения: среднее давление в легочной артерии (ДЛА средн.), конечно-диастолическое давление в правом желудочке (КДД пж), общее легочное сопротивление (ОЛС) и работа правого желудочка (РПЖ).

3. Скоростные показатели сократимости миокарда: максимальная скорость нарастания давления в левом желудочке ($+dp/dt$), максимальная скорость снижения давления в левом желудочке ($-dp/dt$) и индекс сократимости (ИС).

4. Коронарный кровоток (КК).

Результаты исследования. На рис. 1 представлены результаты влияния глюкагона на основные показатели гемодинамики большого круга кровообращения у интактных животных и при экспериментальной ОСН.

Контрольная группа. Наблюдается выраженный положительный хронотропный эффект. Учащение ЧСС начинается с 1-й минуты и держится в течение 25 мин. УО достоверно увеличивается в первые две минуты на 21,3—25,3% ($P<0,01$), а на 15-й мин. составляет всего 82,3% исходной величины ($P<0,01$), в остальном его изменения статистически недостоверны. В отличие от УО, МОС подвергается более выраженным и достоверным изменениям: в течение 10 мин. МОС увеличивается на 36,7—82,7% ($P<0,01$), а на последующих минутах постепенно снижается до исходного уровня ($P<0,05$). Глюкагон способствует резкому снижению КДД лж, пик его снижения соответствует 5 и 10-й мин. (на 91,7—100,0%, $P<0,01$). САД и ЦВД не подвергаются достоверным изменениям. Соответственно росту МОС отмечается достоверное снижение ОПС на 20,0—36,3% ($P<0,01$) и увеличение РПЖ на 49,0—133,3% ($P<0,01$). Был отмечен отчетливый положительный инотропный эффект глюкагона. Все три показателя сократительной способности миокарда резко возрастали и на 3-й мин. достигали максимума: $+dp/dt$ увеличивалось на 210,7% ($P<0,01$), $-dp/dt$ —на 82,7% ($P<0,01$), ИС—на 203,0% ($P<0,01$). Этот эффект прослеживался и на 30-й мин., когда эти показатели составляли соответственно 111,3, 132,7 и 111,0% ($P<0,01$) исходной величины. Глюкагон в течение 25 мин. способствует достоверному усилению коронарного кровотока на 20,2—51,9% ($P<0,01$).

Экспериментальная ОСН. В этой серии наблюдений введение глюкагона характеризовалось не резко выраженным, но довольно стойким положительным хронотропным эффектом: ЧСС возрастала на 6,0—24,7% ($P<0,01$). Достоверное увеличение УО на 15,5—24,7% наблюдалось в течение первых 10 мин. В дальнейшем он снижается и в конце 30-й мин. составляет 83,7% ($P<0,01$) исходной величины. МОС увеличивался на 12,0—44,7% ($P<0,01$) в течение 25 мин. Также наблюдается незначительное, но достоверное повышение САД (на 5,0—12,2%). ЦВД существенно не изменялось. Достоверно снижалось КДД лж: наибольшее его понижение было отмечено на 5 и 10-й мин. (на 63,3%). Достоверным изменениям подвергались показатели сократительной способности миокарда: $+dp/dt$ увеличивалось на 18,7—115,5%, $-dp/dt$ —на 16,5—49,7%, а ИС—на 35,0—100,0% ($P<0,05$). Положительный инотропный эффект глюкагона продолжался в течение 25 мин., в конце 30-й мин. все показатели сократительной способности возвращались к исходной величине. Глюкагон способствовал довольно стой-

кому усилению коронарного кровотока на 14,8—37,2% ($P < 0,01$), который поддерживается даже на 30-й мин.

На рис. 4 отражены результаты исследования влияния глюкагона на гемодинамику малого круга кровообращения при ОСН. Было отмечено снижение ДЛА средн. на 14,0—22,3% ($P < 0,01$). Более резким изменениям подвергается КДД пж: через минуту после введения глюкагона этот показатель снижается на 22,5% ($P < 0,01$) и в течение 30 мин. остается ниже исходного уровня, максимальное его снижение отмечается на 20-й мин. (на 60,8%, $P < 0,01$). Аналогично снижалось и ОЛС на 38,3—51,8% ($P < 0,01$). Только в течение первых 5 мин. РПЖ возрастала на 18,7—29,7% ($P < 0,01$), затем этот показатель не претерпевал отчетливых изменений.

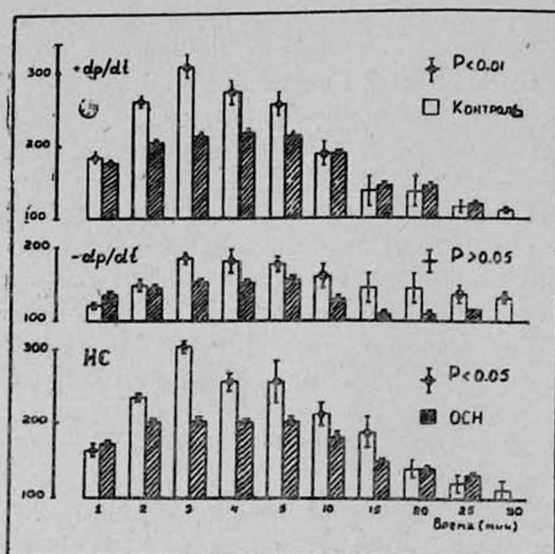


Рис. 2. Влияние глюкагона на показатели сократимости миокарда в контрольной группе ($n=4$) и при острой сердечной недостаточности ($n=12$).

Обсуждение результатов. Почти все исследователи, изучавшие влияние глюкагона на миокард, отмечают положительное инотропное и хронотропное действие гормона. Однако механизм его влияния на сократительный компонент миокарда до сих пор остается еще недостаточно выясненным [2, 3, 5, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 20, 21, 24—27].

По-видимому, эффект глюкагона на сократительную способность миокарда в целостном организме нельзя объяснить только его первичным действием на сократительный компонент. На наш взгляд можно выделить три момента, характеризующих этот эффект:

1. Глюкагон обладает первичным положительным инотропным действием.
2. Учащение ЧСС под действием глюкагона тоже оказывает кар-

диотонический эффект, известный в литературе как «эффект Боудича» [3, 22].

3. Глюкагон улучшает энергетику миокарда [2, 19]. Мы полагаем, что применение глюкагона способствует увеличению концентрации высокоэнергетических субстратов в плазме и является как бы вспомогательным, поддерживающим звеном в сложном механизме действия его на миокард. Однако при лечении хронической застойной сердечной недостаточности из-за сниженной чувствительности аденилциклазы к глюкагону, по-видимому, этот механизм имеет первостепенное значение.

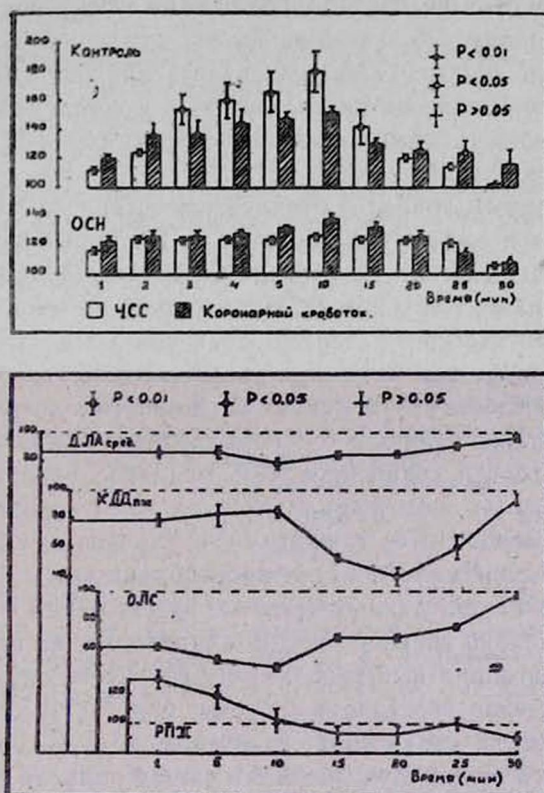


Рис. 3. Динамика частоты сердечных сокращений и коронарного кровотока под действием глюкагона в контрольной группе ($n=4$) и при острой сердечной недостаточности ($n=12$).

Рис. 4. Влияние глюкагона на гемодинамические параметры малого круга кровообращения при острой сердечной недостаточности ($n=12$).

Конечным итогом влияния глюкагона на систему кровообращения является увеличение сердечного выброса. Уровень его, как известно, в основном определяется двумя факторами: ЧСС и УО. Имеются довольно разноречивые данные о влиянии глюкагона на УО [1, 2, 12, 14, 18, 23, 25]. Наши исследования показывают, что степень изменения УО под действием глюкагона определяется величиной преднагрузки, кото-

рая в интактном организме вначале вызывает увеличение сократительной способности миокарда при нормальных цифрах КДД лж и способствует достоверному увеличению УО, а в дальнейшем при относительной стабильности инотропизма наблюдается прогрессивное снижение УО ниже исходной величины. Поэтому в механизме увеличения сердечного выброса ведущую роль играет учащение ЧСС. При ОСН под действием глюкагона высокий КДД лж снижается до нормальных величин, а адекватная преднагрузка поддерживает УО выше исходного уровня, по мере ослабления положительного инотропного эффекта препарата после 15-й мин. повторный рост КДД лж уже не сопровождается увеличением УО. Это говорит о том, что при ОСН под действием глюкагона за рост МОС приблизительно одинаково ответственны как учащение ЧСС, так и увеличение УО. Эти данные позволяют понять причину разноречивости мнений о влиянии глюкагона на уровень УО и согласуются с данными авторов, изучавших гемодинамический эффект гормона при лечении сердечной недостаточности [1, 2, 4, 7, 18, 23].

Остается спорным вопрос о влиянии глюкагона на уровень артериального давления и сосудистый тонус [1, 6, 12, 14, 18, 25]. По нашим данным, влияние глюкагона на уровень САД и сосудистый тонус как в интактном организме, так и при ОСН до такой степени слабое, что не представляет практического интереса. Снижение ОПС, по-видимому, является рефлекторным как результат увеличения сердечного выброса.

Глюкагон способствует усилению коронарного кровотока. В наших исследованиях также наблюдается параллелизм между усилением коронарного кровотока и учащением ЧСС. Однако привлекает внимание непропорциональность этого параллелизма в обеих группах (рис. 3).

По данным Rowe (1970) глюкагон существенно не влияет на показатели гемодинамики малого круга кровообращения у интактных животных. Согласно нашим данным (рис. 4), при экспериментальной ОСН глюкагон, значительно снижая пред- и постнагрузку на правый желудочек, создает благоприятные условия для его функционирования. Несмотря на увеличение сердечного выброса, благодаря снижению ОЛС, РПЖ практически не увеличивается. Снижение ОЛС, по всей вероятности, не является результатом избирательного влияния гормона на тонус сосудов малого круга, а происходит благодаря снижению давления в левом предсердии и КДД лж.

Глюкагон, улучшая процессы возбудимости и проводимости проводящих систем сердца, способствует учащению ЧСС. Наши исследования позволяют подтвердить, что при лечении острой сердечной недостаточности глюкагоном учащение ЧСС может послужить клиническим критерием эффективности вводимой дозы гормона.

ВНЦХ АМН СССР, НИИ клинической и экспериментальной хирургии

МЗ АЗ. ССР

Поступила 18/II 1981 г.

ԳԼՅՈՒԿԱԳՈՆԻ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱԿԱՆ ԷՖԵԿՏԸ ՍՐՏԱՅԻՆ ՍՈՒՐ
ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Բերված են ոչ աղնվացեղ շների վրա սրտային սուր անբավարարության ժամանակ գլյուկագոնի հեմոդինամիկական էֆեկտների փորձարարական հետազոտությունների արդյունքները: Ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ 0,1 մգ/կգ գլյուկագոնի միանվագ ներերակային ներմուծումը նպաստում է սրտային հրոցի մեծացմանը 25 րոպեի ընթացքում:

F. E. Abbasov, A. V. Mescheryakov, F. I. Zargarli, G. V. Babalian

Hemodynamic Effect of Glucagon in Acute Cardiac
Insufficiency

S u m m a r y

The results of experimental studies on dogs of the hemodynamic effects of glucagon in acute cardiac insufficiency are brought in the paper. By the results of the analysis of data obtained it is established that a single intravenous injection of the drug in 0,1 mg/kg dose increases the cardiac throw during 25 min.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бунятян А. А., Мецераков А. В., Трекова Н. А. и др. Кардиология, 1975, 4, 79.
2. Дарбинян Т. М., Авруцкий М. Я., Смирнов Е. П. и др. Анестезиология и реаниматология, 1980, 3—11.
3. Мезрсон Ф. З. Адаптация, деадаптация и сердечная недостаточность. М., 1978.
4. Рябинин В. А. Автореф. дисс. канд. М., 1978.
5. Сивков С. И. Дисс. канд. М., 1978.
6. Федоров Н. А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов М., 1979.
7. Dolgin M. Am. Heart J., 1970, 79, 843.
8. Entman M. L. et al. Circul., Res., 1969, 25, 429.
9. Epstein S. E. et al. Ann. Intern. Med., 1970, 72, 561.
10. Fricke G. R. et al. Arch. Kreislaufforsch., 1971, 64, 98.
11. Furach A. J. Pharm. Exp. Ther., 1960, 129, 49.
12. Glick G. et al. Am. J. Cardiol., 1968, 21, 99.
13. Glick G. Circulation, 1972, 45, 513.
14. Goldschlager N. et al. Circulation, 1969, 40, 829.
15. Goldstein R. E. et al. Circulation, 1971, 44, 4.
16. Hammer J. et al. Clin. Pharmol and Therap., 1973, 14, 56.
17. Katz R. L. et al. Brit. J. Anaesth., 1969, 41, 574.
18. Klein S. W. et al. Can. Med. Assoc. J., 1968, 98, 1161.
19. Lefebvre P. Glucagon, Oxford, 1972.
20. Levey G. S. Park Press., 1975, 157—164.
21. Levey G. S. et al. Circulation, 1969, 24, 151.
22. Mitchell J. et al. Am. J. Physiol., 1966, 211, 83.
23. Ratti R. et al. Schweiz. med. Wschr., 1970, 100, 2171.
24. Reddy J. S. J. Mol. Cell. Cardiol., 1973, 5, 461.
25. Sobel B. Circul. Res., 1973, 32, 407.
26. Steiner C. Circul. Res., 1965, 24, 167.
27. Skuterland E. B. et al. Circul., 1968, 35, 271.
28. Rowe G. G. Am. J. Cardiol., 1970, 25, 670.