

К МЕХАНИЗМУ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИДОКАИНА
НА ИШЕМИЗИРОВАННЫЙ МИОКАРД

Данные литературы последних лет показывают, что при лечении ИБС и инфаркта миокарда из всех антиаритмических веществ клиницисты предпочитают применять лидокаин, хотя и механизм его защитного действия на ишемизированный миокард не совсем ясен [3, 4 и др].

Исходя из факта положительного действия антагонистов ионов кальция в осуществлении метаболической защиты миокарда, нами были сопоставлены противокальциевые свойства некоторых известных антиаритмических веществ и специфических антагонистов ионов кальция.

Материал и методы. Клеточная аритмия воспроизводилась на эксплантатах эмбрионального миокарда кур 6—8-дневной инкубации введением раствора хлористого кальция в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Регистрация сокращений производилась при помощи фотоэлектрического эффекта [3, 4]. Определялись молярные концентрации веществ, предупреждающих и устраняющих клеточную аритмию. У наркотизированных белых крыс аритмия воспроизводилась в/в введением хлористого кальция в дозах 200—250 мг/кг. Электрокардиограмма регистрировалась во II стандартном отведении на ЭЛКАР-2. Изучены известные антиаритмические вещества и специфические антагонисты ионов кальция—изоптин, нифедипин и сегонтин. Определялись минимальные дозы, устраняющие и предупреждающие возникновение аритмии. Каждая доза изучалась на 5 животных.

Результаты опытов. На клеточной модели хлористокальциевой аритмии все изученные вещества, за исключением новокаинамида, в различной степени оказывали как профилактическое, так и лечебное действие.

Наиболее выраженные антиаритмические свойства обнаружены у специфического антагониста ионов кальция—изоптина, устраняющего аритмию в концентрации $2,2 \cdot 10^{-10}$ М. Менее выражена антиаритмическая активность нифедипина ($1,4 \cdot 10^{-8}$ М). Таким же значительным противоаритмическим действием обладал лидокаин, а также индерал и этмозин (табл. 1). В то же время сегонтин (специфический, но более слабый антагонист кальция, чем нифедипин и изоптин), а также хинидин устраняли хлористокальциевую аритмию в более высоких концентрациях. Новокаинамид практически лишен подобной активности.

Все изученные вещества после устранения аритмии в различной степени заметно замедляли частоту ритмических сокращений в среднем на 14%. Только хинидин значительно уменьшал амплитуду сокращений.

Сопоставление антиаритмических свойств веществ на модели хлористокальциевой аритмии у животных выявило несколько иную картину соотношений активности, хотя и общая направленность действия сохранялась. На данной модели наибольшую активность проявил лидо-

каин, который уже в дозе 0,3 мг/кг оказывал полное и длительное противоаритмическое действие. Таким выраженным антагонизмом по отношению к хлористому кальцию не обладало ни одно из изученных веществ, и даже мощные специфические антагонисты кальция—изоптин и нифедипин. β -адреноблокатор индерал в опытах на животных оказался несколько слабее и уступал по активности этмозину, сегонтину и хинидину. На рис. 1 представлено графическое изображение соотношений активности изученных веществ на обеих моделях хлористокальцевой аритмии.

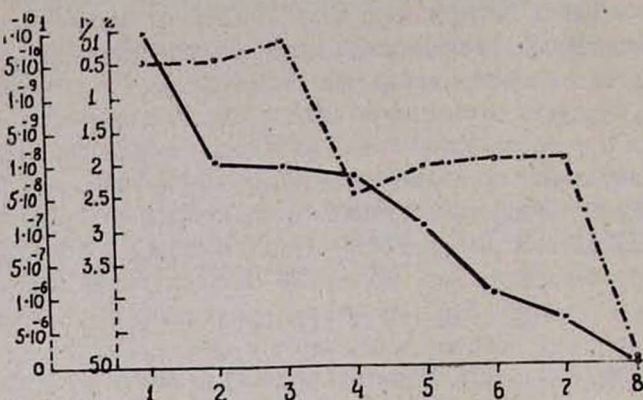


Рис. 1. Соотношение интра- и экстракардиальных противокальцевых эффектов изучаемых веществ на моделях клеточной аритмии и в опытах на животных. По оси абсцисс: изучаемые вещества—1—изоптин, 2—нифедипин, 3—лидокаин, 4—индерал, 5—этмозин, 6—сегонтин, 7—хинидин, 8—новокаиnamид. По оси ординат: минимальные антиаритмические концентрации и дозы.

Обсуждение результатов. Исходя из современных представлений о патогенетической роли нарушений кольцевого гомеостаза в развитии ИБС, механизм антиангинального действия антагонистов ионов кальция сводится к уменьшению механической работы сердца, потребления кислорода и к улучшению кровоснабжения сердечной мышцы.

Накопление ионов кальция при ишемии перегружает митохондриальный буфер, нарушая образование АТФ [5, 6 и др.]. Антагонисты ионов кальция противодействуют этим нарушениям и осуществляют метаболическую защиту миокарда, по-видимому, не только за счет своих антифибрилляторных свойств.

Установлено, что такие противоаритмические вещества, как новокаиnamид, хинидин, этмозин, лидокаин значительно блокируют проводимость ионов натрия, вызывая гиперполяризацию и стабилизируют потенциал покоя, что приводит к замедлению проведения импульсов. За последние годы большую роль в генерации потенциала действия поврежденных ишемизированных миокардиальных клеток и клеток водителей ритма придается медленному входу внутрь ионов кальция. Так как име-

ются очень сложные взаимоотношения между кальциевым и калиевым токами, многие вещества, не оказывающие прямого влияния на кальциевую проводимость мембраны, могут оказывать на нее косвенное воздействие посредством изменения проницаемости ионов натрия и калия. Эти взаимоотношения еще больше усложняются при наличии различной степени патологических нарушений метаболизма миокарда.

Таблица 1

Сравнительная противоаритмическая активность веществ на клеточной модели хлористокальциевой аритмии и на целом животном

Вещества	Минимальные профилактич. концентрации	Минимальные лечебные концентрации	Минимальные антиаритмич. концентрации, log M	Минимальные антиаритмич. дозы, мг/кг
	клеточная модель, M			
Изоптин	$2,4 \cdot 10^{-11}$	$2,2 \cdot 10^{-10}$	-9,6576	0,5
Нифедипин	$1,8 \cdot 10^{-9}$	$1,4 \cdot 10^{-8}$	-7,8539	0,5
Лидокаин	$2,4 \cdot 10^{-9}$	$2,1 \cdot 10^{-8}$	-7,6778	0,5
Индерал	$3,5 \cdot 10^{-9}$	$3,3 \cdot 10^{-8}$	-7,4815	2,5
Этмозин	$2,5 \cdot 10^{-8}$	$2,3 \cdot 10^{-7}$	-6,6383	2,4
Сегонтин	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$	-5,8239	2
Хинидин	$3 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{-6}$	-5,5229	2
Новокаиномид	—	—	—	50

На основе существования определенной связи между предупреждением смертельной фибрилляции и оптической плотности связанных ионов кальция, определяемых цитохимическим методом [1, 2], сопоставление известных противоаритмических веществ показало, что некоторые из них, особенно лидокаин и частично этмозин и хинидин, обладают способностью вытеснять ионы кальция из миокардиальных клеток. Не менее важное значение имеет их способность противодействовать экстракардиальному влиянию хлорида кальция.

Учитывая результаты проведенных экспериментов, становится очевидным, что интегрированный противокальциевый эффект лидокаина, равноценный таковому нифедипину и изоптину, сводится как к интракардиальному, так и к экстракардиальному его влиянию. По-видимому, этим обусловлено значительное преимущество лидокаина перед другими антиаритмическими веществами при лечении инфаркта миокарда, так как конечный результат выраженного противокальциевого его действия придает ему, наряду с антиаритмическими, также определенные антиангинальные свойства.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна,
МЗ Арм. ССР

Поступила 15/X 1982 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ԼԻՒՈՎԱՆԻ ՊԱՇՏՊԱՆՈՂԱԿԱՆ ԱԶԻՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՇԵՄԻԱՅԻ
ԵՆԹԱՐԿՎԱԾ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՎՐԱ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Ն

Կալցիումի քլորիդային առթմիայի մոդելի վրա և փորձերում հետազոտված են մի շարք հայտնի հակաարթմիկ նյութերի և կալցիում իոնի անտագոնիստների ազդեցությունը, Հայտ-

նաբերված է, որ լիդոկաինը օժտված է հակակալցիտամային հատկություններով, որոնցով հանարար պայմանավորված է նրա դժար պաշտպանողական ախտիվությունը իշեմիկ սրտամկանի մետաբոլիզմի վրա:

V. M. Samvelian

On the Mechanism of the Protective Effect of Lidocaine on the Ischemized Myocardium

S u m m a r y

The collation of anticalcic effects of the well-known antiarrhythmic substances has shown that some of them (especially lidocaine) have expressed antiarrhythmic qualities on the model of chlorous-calcic arrhythmia in the culture of the tissue and in animals.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гайнутдинов Х. Л., Нарушевичус Э. В., Пуоджюнас А. С. и др. Биофизика мембран. Каунас, 1972, 11, 173—178. 2. Квинките А. В., Нарушевичус Э. В. Цитология, 11, 3, 360—365. 3. Львов М. В. Дис. канд. Ереван, 1971. 4. Львов М. В. Тезисы V Всесоюзного съезда фармакологов. Ереван, 1982, 178. 5. Neiler W. G. Abstracts of IX World Congress of Cardiology, Moscow, 1982, 1, 0072. 6. Ople L. H. Abstracts of IX World Congress of Cardiology, Moscow, 1982, 1, 0070.

УДК 612.172.015.32:615.225.2

Г. А. БОЯРИНОВ, Н. А. ШВЕЦ, С. П. ПЕРЕТЯГИН, Л. В. ТРИФОНОВА,
Г. А. ЗИМИНА, Г. С. СЕРОГЛАЗОВА

ВЛИЯНИЕ ГУТИМИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН МИОКАРДА ПРИ КРОВОПОТЕРЕ

Разработка способов поддержания энергетического обмена кардиомиоцитов при гипоксии является важной задачей кардиологии. С этой целью наше внимание привлёк отечественный антигипоксикант—гутимин. Он повышает устойчивость животных к кислородному голоданию при подъёме на высоту в барокамере, при перевязке сонных артерий, тяжелой сочетанной травме, отравлении хлорофосом [1, 6, 7, 12—14]. Показано, что защитный эффект гутимина реализуется на клеточном уровне [4, 8]. Препарат активизирует гликолиз и способствует более полному окислению его метаболитов, увеличивает сопряженность между дыханием и фосфорилированием [2, 5, 7, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния гутимина на энергетический и углеводный обмен кардиомиоцитов при циркуляторно-гемической гипоксии, вызванной кровопотерей.

Методика исследования. Эксперименты проведены на 80 взрослых беспородных собаках массой от 10 до 27 кг. Премедикацию осуществ-