

УДК 616.12-009.-079.4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ
ЛИДОКАИНА И ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА
(SBT-151, SBT-818) ПРИ НЕЙРОГЕННОЙ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Богус Саида Казбековна - к. м. н.
МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия

Гордеева Светлана Владимировна
МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО)
Краснодар, Россия

Рудоманова Валентина Васильевна
МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),

Иванчура Галина Сергеевна
Городская больница №2 «КМЛДО»,
Краснодар, Россия

В острых опытах на кошках исследовано антиаритмическое влияние лидокаина и производных индола SBT-151 и SBT-818 на нейрогенную фибрилляцию предсердий. Сравнительный анализ результатов показал преимущество соединений SBT-151 и SBT-818 в продолжительности антиаритмического эффекта по сравнению с лидокаином, что обусловлено более длительным ваголитическим действием производных индола

Ключевые слова: ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА, ЛИДОКАИН, НЕЙРОГЕННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ

UDC 616.12-009.-079.4

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF
ANTIARRHYTHMIC INFLUENCE OF LIDOCAIN
AND INDOLE DERIVATIVE (SBT-151, SBT-818) AT
NEUROGENOUS ATRIAL FIBRILLATION**

Bogus Saida Kazbekovna, MD, Dr.Sc.(Med)
City Hospital № 2 (KMLDO), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia

Gordeeva Svetlana Vladimirovna
MD
City Hospital №2 (KMLDO), Krasnodar, Russia

Rudomanova Valentina Vasilievna
MD
City Hospital № 2 ((KMLDO), Krasnodar, Russia

Ivanchura Galina Sergeevna
MD
City Hospital №2(KMLDO), Krasnodar, Russia

The antiarrhythmic influence of lidocain and indole derivatives SBT-151 and SBT-818 on neurogenic atrial fibrillation was studied in acute experiments on anesthetized cats. The comparative appraisal of results revealed the advantage of SBT-151 and SBT-818 in the antiarrhythmic effect duration in comparison with lidocain. It is caused by the longer vagolytic effect of indole derivatives

Keywords: INDOLE DERIVATIVE, LIDOCAIN, NEUROGENIC ATRIAL FBRILLATION, ANTIARRHYTHMIC EFFECT

Производные индола SBT-151 и SBT-818 (лабораторные шифры), синтезированные во НИИ физической и органической химии ФГОУ ВПО «Южный федеральный университет», проявляют высокую анестезирующую активность, превосходя лидокаин в условиях поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и эпидуральной анестезии [1, 2]. Исходя из наших представлений о ключевой роли нейрогенного звена в механизме развития сердечных аритмий [7], высокая местно-анестезирующая активность SBT-151 и SBT-818 должна сочетаться с их антиаритмической эффективностью, обусловленной угнетением ионных токов в нейронах вегетативной нервной системы, опосредующей аритмогенные влияния на электрогенез миокарда.

С учетом вышеизложенного целью работы явилось исследование влияния производных индола SBT-151 и SBT-818 на нейрогенную фибрилляцию предсердий (НФП) [6], а также сравнительная оценка их антиаритмического действия с лидокаином.

Методика исследования. У 28 искусственно вентилируемых взрослых кошек, находившихся под хлоралозонембуталовым наркозом (75+15 мг/кг внутривенно), выделяли на шее и перерезали правый блуждающий нерв (БН), периферический конец которого накалывали на игольчатые электроды с межполюсным расстоянием 2 мм и заливали расплавленной смесью медицинского воска с вазелиновым маслом. В правое предсердие трансвенозно вводили 2 биполярных платиновых зонда, один из которых служил для раздражения миокарда, а другой – для регистрации внутрипредсердной ЭКГ. Для получения НФП с помощью универсального стимулятора ЭСУ-2 (Россия) ритмично раздражали БН электрическим током (2 мс, 40 Гц, 6 порогов) и на фоне остановки сердца наносили на миокард 2 электрических импульса (5 мс, 4 порога) с интервалом 40 мс. Запись внутрипредсердной ЭКГ производили с помощью

кардиоинтервалометра собственной конструкции [4] на самописце НЗЗ8-2 (Россия), а визуальный контроль событий – с помощью 8-канального индикатора ИМ-789 (Литва).

В ходе каждого эксперимента определяли интервал Р-Р ЭКГ, порог возбуждения и эффективный рефрактерный период предсердий, время синоатриального [8] и атриовентрикулярного проведения возбуждения, порог возбуждения БН и компоненты его хронотропного эффекта (ХЭ) [5]. Синхронизирующий компонент ХЭ БН оценивали по скачкообразному удлинению текущего интервала Р-Р при нанесении на нерв 3 электрических импульсов (2 мс, 6 порогов, 40 Гц) синхронно с зубцом Р ЭКГ. Выраженность тонического компонента определяли по повторному, но уже плавному удлинению кардиоцикла, достигающего максимума через 3–5 сердечных сокращений и постепенно убывающего в течение 25–30 кардиоциклов.

После регистрации исходных параметров кошкам вводили внутривенно SBT-151 (n=10), SBT-818 (n=8) и лидокаин (n=10), каждое в дозе 3,5 мг/кг, после чего через 5, 30, 60 и 120 минут все показатели определяли повторно. Полученные результаты обрабатывали статистически с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки ($\pm m$) и показателя достоверности различий (p) [3].

Результаты исследования. Поскольку исходные показатели функционального состояния сердца и длительности НФП недостоверно отличались в разных сериях экспериментов, они представлены в одной таблице (табл. 1).

Таблица 1 – Исходные параметры функционального состояния сердца и длительности НФП у кошек (n=28, M+m)

Исследуемые показатели	Исходные значения
Фоновая длительность интервала P-P ЭКГ, мс	361±5
Порог раздражения предсердия, мВ	410±30
Эффективный рефрактерный период миокарда, мс	135±4
Время синоатриального проведения возбуждения, мс	23±1
Интервал P-Q ЭКГ, мс	72±2
Порог раздражения БН, мВ	320±21
Синхронизирующий компонент ХЭ БН, мс	253±17
Тонический компонент ХЭ БН, мс	82±9
Длительность НФП, с	191±23

Сравнительная оценка относительной динамики антиаритмической активности (в % по отношению к фоновому уровню в каждой серии опытов) изучаемых веществ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние веществ SBT-151 (n=10), SBT-818 (n=8) и лидокаина (n=10) в дозе 3,5 мг/кг на функциональное состояние сердца и длительность НФП (M±m)

Исследуемые показатели, %	Вещество	Динамика показателей после введения веществ (мин)			
		5	30	60	120
Интервал P-P ЭКГ	SBT-151	109±2*	107±2*	105±2	103±1
	SBT-818	113±4*	112±2*	107±4*	102±3
	Лидокаин	112±5*	105±5*	102±4	102±7
Порог раздражения миокарда	SBT-151	115±13*	118±2*	110±5	105±8
	SBT-818	144±19*	128±16*	115±6	109±9
	Лидокаин	176±16*	115±15*	110±10	105±10
Эффективный рефрактерный период миокарда	SBT-151	107±4*	99±4	102±4	97±4
	SBT-818	127±7*	110±2*	102±2	102±2
	Лидокаин	116±7*	107±5*	106±6*	103±7
Время синоатриального проведения возбуждения	SBT-151	117±4*	112±4	100±4	100±4
	SBT-818	132±9*	109±4*	105±5	105±5
	Лидокаин	117±4*	112±4*	113±9*	109±9
Интервал P-Q ЭКГ	SBT-151	106±4*	99±6	100±3	100±3
	SBT-818	112±4*	105±3	101±3	103±3
	Лидокаин	111±4*	109±4*	102±3	101±3

Порог раздражения БН	SBT-151	111±8*	105±8	103±8	108±8
	SBT-818	119±10*	132±11*	110±10	106±10
	Лидокаин	117±3*	110±3	114±3	107±7
Синхронизирующий компонент ХЭ БН	SBT-151	35±5*	59±10*	86±6*	93±6
	SBT-818	41±6*	49±12*	88±8	96±6
	Лидокаин	59±11*	76±14	83±16	80±18
Тонический компонент ХЭ БН	SBT-151	38±6*	72±8*	95±11	96±10
	SBT-818	57±8*	58±10*	93±9	96±9
	Лидокаин	61±9*	82±14	83±17	90±22
Длительность НФП	SBT-151	9±3*	53±9*	88±14	96±14
	SBT-818	14±3*	24±5*	88±8	94±9
	Лидокаин	23±4*	62±15	74±13	93±31

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными (100%).

Через 5 минут после введения SBT-151 и SBT-818 оказывали выраженное антиаритмическое влияние, развивающееся на фоне умеренного кардиотропного и резкого ваголитического действия. Через 30 минут нейротропное и антиаритмическое влияние сохранялось, хотя носило менее выраженный характер по сравнению с предыдущим этапом исследования, особенно у SBT-151. На этом фоне снижение некоторых параметров проводимости и возбудимости миокарда оказалось уже недостоверным. Через час после инфузии SBT-151 и SBT-818 продолжительность НФП, показатели функционального состояния сердца и вагусного ХЭ не имели достоверных отличий от исходного уровня.

Противофибрилляторный эффект лидокаина был менее продолжительным, поскольку уже спустя полчаса снижение длительности НФП носило недостоверный характер, как и угнетение синхронизирующего и тонического влияний БН. Отрицательное кардиотропное действие лидокаина поддерживалось в течение часа.

Сравнительный анализ полученных результатов обнаружил преимущество соединений SBT-151 и SBT-818 в продолжительности антиаритмического эффекта по сравнению с лидокаином, что обусловлено более длительным ваголитическим действием производных индола. В

условиях НПП антиаритмическое действие SBT-151 оказалось не только более пролонгированным, но и существенно превосходило активность лидокаина в течение 5 минут после введения. На этом этапе исследования SBT-151 по сравнению с лидокаином проявлял и более сильное ваголитическое влияние, тогда как отрицательное кардиотропное действие веществ не имело межгрупповых различий.

При сопоставлении антиаритмической активности двух производных индола обращает на себя внимание одинаковая продолжительность их противофибрилляторного влияния на фоне более пролонгированного кардиотропного действия SBT-818.

В заключение следует отметить, что полученные результаты не только доказывают высокую антиаритмическую активность производных индола SBT-151 и SBT-818, но и подтверждают значимость нейротропного компонента.

Литература

1. Местно-анестезирующая активность производных индола SBT-151 и SBT-818 в условиях обезболивания проводниковым и эпидуральным методами / Бгуашева Б.А., Варлашкина И.А., Галенко-Ярошевский П.А. и др. // Бюл. exper. биол. и мед. 2007. Прил. 3. С. 142–145.
2. Местно-анестезирующая активность производных индола SBT-151 и SBT-818 в условиях обезболивания поверхностным и инфльтрационным методами / Варлашкина И.А., Бгуашева Б.А., Тахчиди Х.П. и др. // Бюл. exper. биол. и мед. 2007. Прил. 3. С. 138–141.
3. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М., Практика. 1998. 459 с.
4. *Шейх-Заде Ю.Р., Воверейдт В.В.* Помехоустойчивый интервалометр // Физиол. журн. СССР. 1982. Т. 68. № 6. С. 824–826.
5. *Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л.* Компоненты отрицательного хронотропного влияния блуждающего нерва на сердце и способ их определения // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1996. Т. 82. № 10. С. 58–63.
6. *Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л.* Методика получения нейрогенной фибрилляции предсердий у теплокровных животных // Вестник аритмологии. 1998. № 8. С. 121.
7. *Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л., Галенко-Ярошевский П.А.* Значение нейротропного компонента в терапевтическом действии антиаритмических средств // Бюл. exper. биол. и мед. 1999. Т. 127. № 3. С. 353–356.
8. *Strauss H.G., Saroff A.L., Bigger J.T., Giardina E.-Y.V.* Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sino-atrial conduction in man // Circulation. 1973. V. 47. № 1. P. 86–93.