

УДК 615.214.22+615.22]:615.015.4

Э.В. Карнаух

Харьковский национальный медицинский университет

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИРАЦЕТАМА В УСЛОВИЯХ ПОТЕНЦИРОВАННОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ МОДЕЛЬНОЙ КАЛЬЦИЕВОЙ АРИТМИИ

Электрокардиографическим методом изучено нормализующее влияние пирацетама на биоэлектрическую активность миокарда в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии, потенцированной эмоциональным стрессом, как проявление антиаритмического кардиопротекторного действия этого антистрессового препарата.

Ключевые слова: *пирацетам, кальциевая аритмия, эмоциональный стресс, электрокардиография.*

Кардиоваскулярная патология и особенно изменения биоэлектрической активности миокарда и процессов электрогенеза патогенетически всегда взаимоотношены психоэмоциональным стрессовым фоном. Поэтому в состав комплексной терапии больных кардиологического профиля рационально включать антистрессовые препараты с кардиопротекторными свойствами. Особый клинический интерес представляет их противоаритмическая активность.

Целью данного исследования было изучить нормализующее влияние пирацетама на биоэлектрическую активность миокарда в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии, потенцированной эмоциональным стрессом.

Материал и методы. Опыты проведены на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с учётом требований «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) [1, 2]. Согласно условиям опытов экспериментальные животные были разделены на четыре группы по шесть особей в каждой. Первая группа – интактные крысы, которые содержались в свободном поведении в условиях вивария и служили контролем; 2-я группа – крысы, которым создавали кальциевую аритмию (КА) путём введения официального 10%-ного ампульного раствора кальция хлорида (500 мг/кг внутривенно) [1] без стрессового фона;

3-я группа – крысы, которым воспроизводили КА сразу после окончания стрессирования. Для моделирования острого эмоционального стресса (ЭС) была использована предложенная Ф.П. Ведяевым реалистическая модель нейрогенного стресса «конфликт афферентных раздражений» [3]. Четвёртая группа – крысы, которым модельная КА на фоне ЭС создавалась путём предварительного введения (согласно фармакокинетическим характеристикам за 1–1,5 часа до исследования) стресс-протектора из группы ноотропов – пирацетама (200 мг/кг подкожно) [4]. Биоэлектрическую активность миокарда крыс регистрировали в динамике на электрокардиографе «Салют» в стандартном отведении II с использованием игольчатых электродов, скорость лентопротяжки – 50 мм/с, калибровочный импульс 10 мм = 1 мВ [1, 5]. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты. Внутривенное введение крысам кальция хлорида в дозе 500 мг/кг вызывает выраженные нарушения ритма и проводимости миокарда. Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, уже через одну минуту у всех животных появляются ЭКГ-признаки нарушения биоэлектрической активности миокарда. Нарушения процессов реполяризации и метаболические нарушения в миокарде по ишемическому типу регистрируются в виде разно-

© Э.В. Карнаух, 2012

Таблица 1. Влияние пирацетама на показатели ЭКГ крыс в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии (КА) на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) ($M \pm m, n=6$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Амплитуда зубца R, мВ	Интервал P-Q, с	Комплекс QRS, с	Признаки НРиП миокарда	% асистолии
Контроль	356,5±17,0	0,48±0,051	0,045±0,0017	0,017±0,0017	Нет	0
КА	280,17±6,63 (2') 221,0±8,5 (5')	0,82±0,034 (1') 1,03±0,034 (2') 0,42±0,085 (5')	0,057±0,0017	0,035±0,0017	У 100 % низкой и средней градации	17
ЭС + КА	261–214 (3') 176–85 (5') 85–75 (7') 67–33 (9')	0,78±0,034 [#]	0,072±0,0034 [#]	0,032±0,0043	У 100 % средней и высокой градации	67
Пирацетам + ЭС + КА	298,75±27,37 ^{#^}	0,49±0,051 ^{#^}	0,054±0,0051 [^]	0,011±0,0119 ^{#^}	У 50 % низкой градации	0

Примечания: 1. НРиП – нарушения ритма и проводимости миокарда.
2. p<0,05; * по сравнению с контролем; # по сравнению с КА; ^ по сравнению с ЭС+КА.

Таблица 2. Влияние пирацетама на частоту возникновения и степень выраженности нарушений ритма и проводимости миокарда у крыс в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии (КА) на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) в динамике

НРиП миокарда	КА	ЭС + КА	Пирацетам + ЭС + КА
Исходный фон (нет признаков ишемии и нарушений ритма и проводимости миокарда)	100 %	33 %	100 %
Нарушение процессов реполяризации, метаболические нарушения, признаки ишемии миокарда	45 мин	2 недели	25 мин
Синусовая брадиаритмия, задержка A-V-проводимости	100 % 3 мин	33 %	17 % 15 мин
Признаки неполной блокады ветвей пучка Гиса	67 % 5 мин	67 % 2 мин	83 %
Неполная A-V-блокада (тип II Мобитца)	17 % 7 мин	67 % 3 мин	
Желудочковая экстрасистолия, A-V-ритм	17 % 10 мин	67 % 4 мин	
Полная A-V-блокада, желудочковый ритм	17 % 12 мин	67 % 5 мин	
Асистолия (гибель животного)	17 % 15 мин	67 % 10 мин	

образных изменений зубца Т, который приобретает неправильную форму, становится несимметричным и снижен по амплитуде. При этом сегмент S-T поднимается выше электрической изолинии. В контроле зубец Т всегда положительный, симметричный, амплитуда его составляет (0,14±0,017) мВ, сегмент S-T расположен на изолинии. Ритм сердца становится неправильным (на ЭКГ регистрируются неравномерные интервалы R-R), что проявляется в виде колебаний

ЧСС в пределах 429–375 уд/мин. Высота зубца R повышается до (0,82±0,034) мВ. Такого рода изменения на ЭКГ расцениваются как нарушения ритма и проводимости миокарда низкой градации [5]. При дальнейшем наблюдении по мере всасывания кальция хлорида на 2-й минуте опыта у 83 % крыс отмечается кратковременное усиление систолического эффекта сердца в виде повышения амплитуды зубца R до (1,03±0,034) мВ, а также начинается рас-

ширение интервала P-Q, что указывает на нарушение атриовентрикулярной (A-V) проводимости. На этом фоне сохраняются признаки ишемии миокарда в виде характерных изменений зубца T (плоский, двухфазный, несимметричный) и прогрессирует брадикардия до $(280,17 \pm 6,63)$ уд/мин. Такого рода изменения на ЭКГ расцениваются как нарушения ритма и проводимости миокарда средней градации [5]. Начиная с 3-й минуты наблюдения у 67 % животных происходит постепенная нормализация ритма сердца с полным восстановлением его к 20-й минуте, а у 33 % животных отмечаются дальнейшее прогрессирование брадикардии и нарушения ритма и проводимости миокарда низкой и средней градации. Зубец R снижается и расщепляется, приобретая M-образный вид, в некоторых случаях не регистрируется зубец P, отмечается депрессия сегмента S-T, зубец T становится плоским или двухфазным. Всё это свидетельствует о развитии неполной блокады ветвей пучка Гиса [5]. В течение последующих 20 минут у половины подопытных крыс с такими нарушениями отмечается обратная динамика нарушений ритма с нормализацией ЭКГ к 45-й минуте наблюдения, а у другой половины крыс развивается критический уровень брадиаритмии, приводящей к асистолии на 15-й минуте с момента начала опыта.

Известно, что стрессовый фон сам по себе уже является аритмогенным и вызывает изменения сердечного ритма (тахикардия, изменение формы и полярности зубца T, ишемическое смещение сегмента S-T выше изолинии, нарушение внутрипредсердной и внутрисердечной проводимости), которые трактуются как нарушения ритма и проводимости миокарда низкой градации и не сопровождаются асистолией [4, 5]. Как видно из табл. 1 и 2, ЭС значительно усугубляет описанные проявления КА, которые возникают быстрее (на 1-й минуте наблюдения у 67 % и уже на 2-й минуте у всех подопытных животных) и проявляются более тяжёлыми нарушениями ритма и проводимости миокарда в виде неполной блокады ножек пучка Гиса на фоне прогрессирующей брадиаритмии, A-V-блокады II степени (тип II Мобитца) с беспорядочным выпадением желудочкового комплекса, миграции водителя ритма, желудочковых экстрасистол. К 5-й минуте опыта у 67 % животных брадиаритмия достигает критического уровня ($ЧСС=176-85$ уд/мин). В течение последующих пяти минут ЧСС снижается

до 33 уд/мин на фоне полной трифасцикулярной A-V-блокады. Такого рода изменения на ЭКГ расцениваются как нарушения ритма и проводимости миокарда высокой градации [5]. В этом случае у 67 % опытных крыс на 9-й–10-й минуте с момента введения кальция хлорида на ЭКГ регистрируется асистолия, являющаяся причиной гибели животных в данной серии опытов. У оставшихся 33 % животных начиная с 5-й минуты наблюдения нет прогрессирования нарушения ритма и проводимости миокарда до более высоких градаций, но ещё в течение семи суток у выживших животных сохраняются нарушения на ЭКГ в виде неполной A-V-блокады с нерегулярным выпадением желудочкового комплекса, колебания ЧСС в пределах 333–273 уд/мин, при этом периодически нарушаются форма и полярность зубцов P и T, отмечается замедление A-V-проведения, сохраняются признаки нарушения реполяризации (нарушения ритма и проводимости миокарда средней градации). Полная нормализация ЭКГ у 33 % выживших крыс этой группы отмечается лишь через две недели.

Предварительное введение пираретама в значительной степени предотвращает развитие выраженных нарушений ритма и проводимости миокарда высоких градаций после введения кальция хлорида стрессированным крысам, предупреждает развитие тяжёлой брадиаритмии, и при этом не регистрируются случаи асистолии. На фоне пираретама после введения кальция хлорида стрессированным крысам на 5-й минуте наблюдения ЧСС снижается всего до $(298,75 \pm 27,37)$ уд/мин, при этом у всех животных ритм сердца сохраняется правильным, синусовым. Лишь в единичных случаях отмечаются колебания ЧСС в пределах 333–214 уд/мин. Ишемический подъём сегмента S-T регистрируется у 83 % животных. В течение первых 15 минут опыта у 17 % животных регистрируется расщеплённый и двухфазный зубец P, отмечаются признаки нарушения ритма и проводимости миокарда низкой градации в виде единичных нарушений внутрипредсердной проводимости и непостоянного увеличения длительности A-V-проведения. Для всех крыс этой группы характерно дальнейшее постепенное обратное развитие изменённых зубцов и интервалов ЭКГ с полной нормализацией уже к 25-й минуте наблюдения.

Обсуждение результатов. Свободный ионизированный Ca^{2+} является основным

регулятором різнообразних внутриклеточних реакцій, які визначають активність процесів електрогенезу і електромеханічного сопряження волокон актомиозинового комплексу кардіоцитів [6]. Введення токсичних доз кальцію хлориду, особливо на фоні ЕС, сприяє виникненню гіперкальціємії, що призводить до різкого порушення процесів формування мембранного потенціалу дії і скоротливої функції міокарда з розвитком тяжких аритмій [6–8]. Відзначений протиааритмічний ефект пірацетаму пов'язаний з його здатністю протидіяти надмірній стрес-індукованої навантаженню кардіоцитів іонами Ca^{2+} [4, 9], що в поєднанні з нормалізацією біохімічних показників катехоламінового, електролітного, вуглеводного, ліпідного, білкового, енергетичного метаболізму міокарда і визначає збереження електричної стабільності серця в умовах стресу і експериментальної моделі кальцієвої аритмії на компенсаторному рівні.

Висновки

1. Моделювання кальцієвої аритмії на фоні емоціонального стресу викликає синдром «взаємного отягощення»: аритмо-

генний фон після стресу сприяє більш ранньому і легкому розвитку аритмій високих градацій (повна А-В-блокада, перехід пейсмейкера до водіїв ритму II і III порядку), що в 67 % випадків призводить до асистолії і смерті тварин, а у виживших мишей ще в течение двох тижнів відзначаються ЕКГ-ознаки порушень ритму і провідності міокарда.

2. Пірацетам (200 мг/кг) в умовах моделі кальцієвої аритмії на фоні емоціонального стресу протидіє розвитку тяжких аритмій і виключає випадки асистолії. Протиааритмічне дієння пірацетаму проявляється в формі протидієння розвитку критичної брадикардії, зменшення ознак ішемії міокарда, нормалізації провідності і скоротливості шлуночків серця, прискорення темпу повної нормалізації показників ЕКГ після досвіду.

3. Пірацетам проявляє як загальну антистресову, так і виражену кардіопротекторну протиааритмічну активність. Це і визначає раціональність його застосування в складі комплексної терапії аритмій стресового генезу, що особливо актуально в реальних клінічних умовах.

Список літератури

1. *Западнюк І. П.* Лабораторні тварини: розведення, утримання, використання в експерименті / І. П. Западнюк, В. І. Западнюк, Е. А. Захарія. – К.: Вища шк., 1983. – С. 243–297, 342–376.
2. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe, Strasbourg. – 1986. – № 123. – 51 p.
3. *Ведяев Ф. П.* Моделі і механізми емоціональних стресів / Ф. П. Ведяев, Т. М. Вороб'єва. – К.: Здоров'я, 1983. – 134 с.
4. *Карнаух Е. В.* Кардіопротекторні властивості препаратів, які володіють антистресовою дією: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Е. В. Карнаух // [Інститут фармакології та токсикології АМН України]. – К., 2001. – 16 с.
5. *Мурашко В. В.* Електрокардіографія / В. В. Мурашко, А. В. Струтинський. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
6. *Левіцький Д. О.* Кальцій і біологічні мембрани / Д. О. Левіцький. – М.: Вища шк., 1990. – 124 с. – (Біохімія мембран; Кн. 7).
7. *Allen D. G.* Changes in intracellular Ca^{2+} in heart muscle during ischaemia – evidens for a role of Ca^{2+} in the genetation of arrythmias / D. G. Allen, J. A. Lee, G. L. Smith // J. Molec. Cardiol. – 1988. – Vol. 20. – Suppl. 4. – P. 59–69.
8. *Меерсон Ф. З.* Первичное стрессорное повреждение міокарда і аритмічна хвороба серця / Ф. З. Меерсон // Кардіологія. – 1993. – № 4. – С. 50–59.
9. *Самвелян В. Н.* Некотірні аспекти антиаритмічного дієння пірацетаму / В. Н. Самвелян, Н. Г. Малакян, С. А. Баджінян // Фармакологія і токсикологія. – 1990. – Т. 53, № 6. – С. 22–23.

Е. В. Карнаух

КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПІРАЦЕТАМУ В УМОВАХ ПОТЕНЦІЙОВАНОЇ ЕМОЦІЙНИМ СТРЕСОМ МОДЕЛЬНОЇ КАЛЬЦІЄВОЇ АРИТМІЇ

Електрокардіографічним методом вивчено нормалізуючий вплив пірацетаму щодо біоелектричної активності міокарда в умовах експериментальної моделі кальцієвої аритмії, що потенці-

йована емоційним стресом, як прояв протиаритмічної кардіопротекторної дії цього антистрессового препарату.

Ключові слова: *пірацетам, кальцієва аритмія, емоційний стрес, електрокардіографія.*

E.V. Karnaukh

CARDIOPROTECTIVE ACTION OF PYRACETAM UNDER EXPERIMENTAL CALCIUM ARRHYTHMIA MODEL EXPONENTIATED BY EMOTIONAL STRESS WHICH WAS EVALUATED

Normalizing influence of Piracetam on bioelectrical activity of the myocardium under experimental calcium arrhythmia model exponentiated by emotional stress as the antiarrhythmic cardioprotective this antistress drug action.

Key words: *Piracetam, calcium arrhythmia, emotional stress, electrocardiography.*

Поступила 24.10.11