

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ТАХИАРИТМИИ У КОШЕК

Туровая А.Ю.¹, Каде А.Х.¹, Уваров А.В.¹, Занин С.А.¹, Уварова И.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4), e-mail: alla_turovaya@rambler.ru

В условиях экспериментальной модели центральной тахикардии, вызванной электрической и химической стимуляцией симпатизирующего центра вентролатеральной области продолговатого мозга у кошек изучены превентивные и купирующие антиаритмические эффекты психотропных препаратов: тиаприда, сульпирида, диазепама, афобазола, фенибут и лудиомила при их внутривенном и локальном введении. Установлено, что все исследованные препараты, за исключением лудиомила, обладают центральным антиаритмическим действием. Наибольшая симпатизирующая активность отмечена у тиаприда, диазепама, фенибут и сульпирида. Низкая проаритмическая активность афобазола в условиях локального введения и высокая при внутривенном может свидетельствовать о наличии у данного препарата более выраженного периферического эффекта по сравнению с центральным. Лудиомил проявляет проаритмические свойства, что, вероятно, связано с его антихолинергической активностью. Различия в интенсивности действия препаратов при внутривенном и локальном введении могут быть обусловлены тем, что при внутривенном введении полностью сохраняются периферические эффекты препаратов, тогда как при локальном имеет место исключительно их влияние на симпатизирующие нейроны.

Ключевые слова: центральная аритмия, симпатизирующий центр, психотропные препараты, тиаприд, сульпирид, диазепам, афобазол, фенибут, лудиомил.

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF SOME PSYCHOTROPIC DRUGS IN CENTRAL TACHYARRHYTHMIA EXPERIMENTAL MODEL IN CATS

¹Turovaya A.Y., ¹Kade A.K., ¹Uvarov A.V., ¹Zanin S.A., ¹Uvarova I.V.

¹ISBEI HPE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, Sedina street, 4) e-mail: alla_turovaya@rambler.ru

Preventive and arrestive antiarrhythmic activity of such psychotropic drugs as tiapride, sulphiride, diazepam, aphobazol, phenibut and ludiomil administered locally and intravenously have been studied in experimental model of central tachyarrhythmia caused by electric and chemical stimulation of macromyelon ventrolateral sympathoactivating centre in cats. With the exception of ludiomil all the drugs studied proved to possess central antiarrhythmic activity. Tiapride, diazepam, phenibut and sulphiride revealed the highest sympatho-inhibitory activity. When administered locally aphobazol revealed low antiarrhythmic activity while in intravenous administrating the activity was very high. It confirms that aphobazol has a more explicit peripheral effect than that of central. Proarrhythmic activity of ludiomil might be attributed to its anticholinergic activity. Difference in drug effect rate depending on the local or intravenous administration might be caused by the fact that in intravenous administration peripheral effects of drugs are preserved while in their local administration they just influence the sympathoactivating neurons.

Keywords: central arrhythmia, sympathoactivating centre, psychotropic drugs, tiapride, sulphiride, diazepam, aphobazol, phenibut, ludiomil.

По данным ВОЗ около 60% населения страдают пограничными нервно-психическими расстройствами, сопровождающимися соматическими нарушениями, одним из которых является центральная тахикардия. В последние годы в клинике наблюдается тенденция к увеличению частоты нарушений сердечного ритма центрального генеза, что ставит перед исследователями задачу выбора наиболее адекватной фармакокоррекции этой патологии.

Проведенные ранее исследования показали, что из известных противоаритмических препаратов, используемых в кардиологии, наиболее выраженным действием при нарушениях ритма центрального генеза обладают β -адреноблокатор пропранолол, блокатор K^+ каналов амиодарон и блокатор Ca^{2+} каналов верапамил [3,4]. Исследовано влияние этих антиаритмиков на состояние симпатико-адреналовой системы и соотношения нейроактивных аминокислот в продолговатом мозге [6,13], функциональную активность рецепторов ЦНС, сопряженных с ионными каналами и G-белками [7,11]. Выявлен центральный симпатингибирующий эффект и у некоторых веществ метаболического типа действия [1,2,12]. Однако, при лечении сочетанной нервно-психической и сердечно-сосудистой патологии уместно учитывать соматотропные эффекты психофармакотерапии и взаимодействие психо- и кардиотропных средств. На сегодняшний день к препаратам, предпочтительным для использования в общесоматической сети, по результатам ряда исследований относятся нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты [8,9,10]. Учитывая вышеизложенное, представляло интерес исследовать возможные центральные противоаритмические эффекты некоторых представителей данных групп психотропных препаратов.

Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния психотропных препаратов: нейролептика – тиаприда, атипичного нейролептика с антидепрессивным действием – сульпирида, транквилизаторов – диазепамы и афобазола, ноотропного препарата с транквилизирующей активностью – фенибута и антидепрессанта – людимила на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма у кошек.

Материалы и методы

Опыты проведены на 60 кошках массой $3,1 \pm 0,5$ кг, наркотизированных смесью хлоралозы и этаминал-натрия (50 и 10 мг/кг соответственно, внутривенно). Вентролатеральную поверхность продолговатого мозга (ВЛПМ) обнажали путем скусывания ската затылочной кости после предварительного удаления гортани, глотки с языком и глубоких мышц шеи. После этого вскрывали твердую и мягкую мозговые оболочки. За точку отсчета (нулевой уровень) принимали середину корешков XII пары черепно-мозговых нервов. Расположение определенных образований продолговатого мозга находили по стереотаксическим атласам. Локальную электростимуляцию (ЭС) продолговатого мозга осуществляли прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс, частотой 40 Гц и амплитудой от 2 до 20 В при помощи монополярных вольфрамовых электродов ($d=100-150$ мкм). Погружение электрода производили с помощью микроманипулятора с шаговым двигателем на глубину 1 – 2 мм от вентральной поверхности. Химическую стимуляцию (ХС) проводили микроинъекциями L-glutamate, который стимулирует только клеточные тела.

Микроинъекции осуществляли с помощью микрошприца (цена деления 130 мкл). Глутамат (ИМ; рН 7,4 – 7,8) вводили в объеме 50 – 130 мкл. Электрокардиограмму регистрировали в специальном грудном отведении [5].

Исследуемые препараты вводили внутривенно (в/в) в следующих дозах: тиаприд 5 мг/кг, сульпирид - 5 мг/кг, диазепам – 1 мг/кг, афобазол – 1мг/кг, фенибут – 25 мг/кг, и людиомил 15 мг/кг. Локальные микроинъекции препаратов осуществляли в дозах, составляющих 1‰ от вводимых в/в, в область локализации нейрональных структур ВЛПМ, расположенных справа на 4,0 мм ростральнее и 4,0 мм латеральнее средней линии на глубине 1,0-2,0 мм от вентральной поверхности. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что ЭС симпатоактивирующих нейрональных групп ВЛПМ приводила к увеличению ЧСС на 20-25% относительно фоновых величин (рис.1).

Превентивное (за 5 мин до стимуляции) в/в введение тиаприда нивелировало индуцированное последующей ЭС увеличение ЧСС на 66% относительно контрольных показателей. В аналогичных условиях опыта эффект сульпирида составлял 59%, диазепама – 54%, афобазола – 51%, а фенибута – 44%. Людиомил в данной модели не оказывал статистически значимого влияния (рис. 2А). При в/в введении в условиях ХС наиболее выраженным центральным симпатонгибирующим действием обладали тиаприд, сульпирид и диазепам, урежая ЧСС на 61%, 55% и 47% соответственно. Афобазол и фенибут также оказывали значимый эффект, лимитируя нарастание ЧСС на 44% и 37%, в то время как людиомил проявлял проаритмическое действие, увеличивая ЧСС на 5% относительно контрольных величин (рис. 2А).

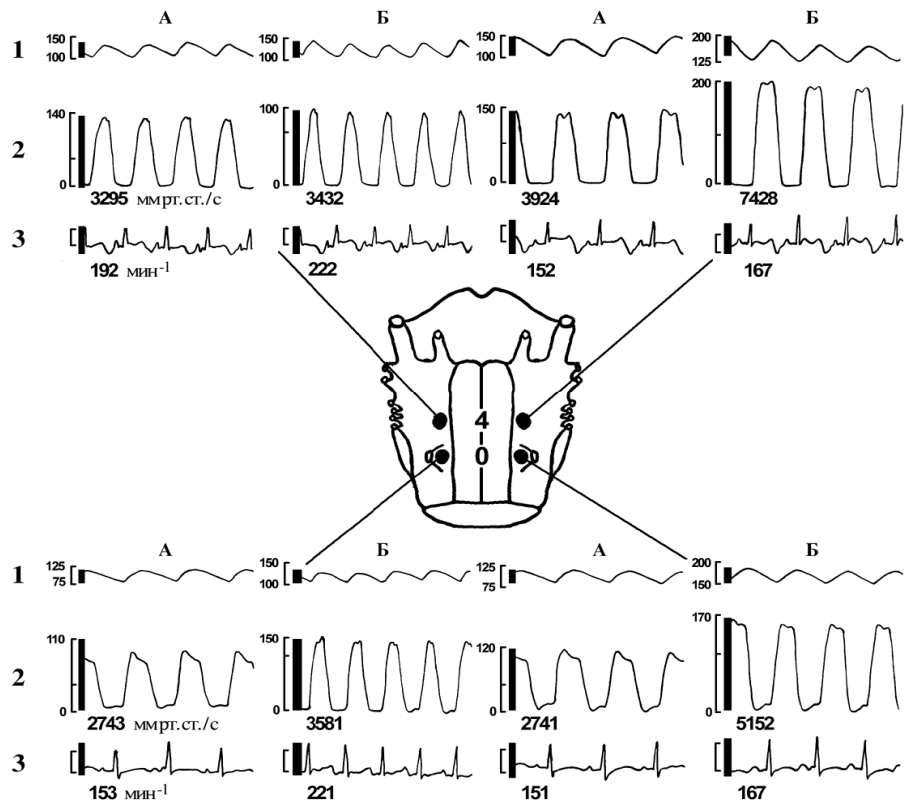
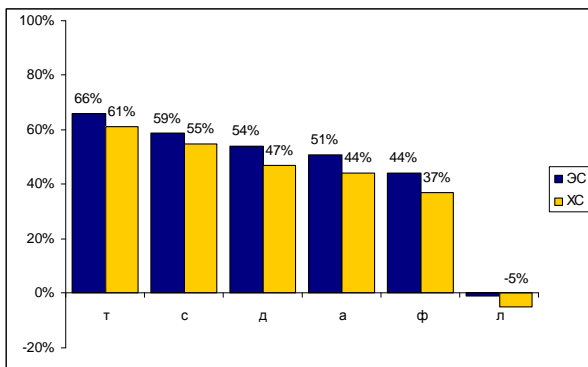


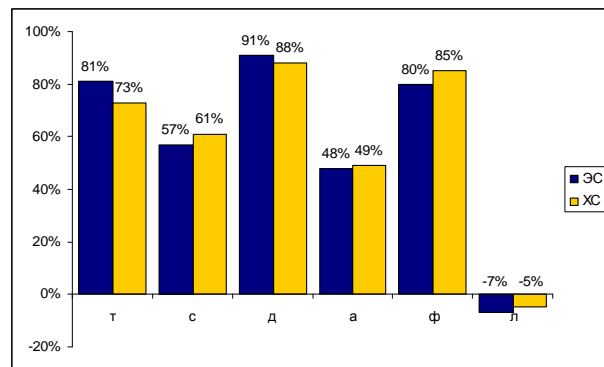
Рис. 1. Изменение деятельности сердца при электрической стимуляции вентролатеральной области продолговатого мозга справа и слева на уровне «0» и «4» у кошек. А – фон, Б – электростимуляция. 1– давление в аорте, 2 – давление в левом желудочке, 3 – электрокардиограмма. Цифры под кривыми указывают среднюю частоту сердечных сокращений и $dp/dt \max$

Изучение превентивных хронотропных эффектов препаратов при их локальном введении в симпатизирующий центр ВЛПМ с его последующей ЭС показало, что диазепам, тиаприд, фенибут, сульпирид и афобазол лимитировали нарастание ЧСС на 79%, 77%, 72%, 64% и 19% соответственно (рис. 3А). В условиях ХС максимальная противоаритмическая активность выявлена у диазепама, тиаприда, сульпирида и фенибута (75%, 68%, 61% и 61% соответственно), а минимальная - у афобазола - 17% (рис. 3А). Локальное введение лидомила с последующей ЭС и ХС выявило неоднозначные результаты. В большинстве случаев статистически достоверных отличий от контроля не наблюдалось, но иногда имело место увеличение ЧСС более чем на 5%.

Исследование купирующих эффектов психотропных препаратов при в/в введении на фоне ЭС показало, что максимальным действием (91%) на пятой минуте после введения обладал диазепам. Далее, по мере убывания эффекта следовали тиаприд, фенибут, сульпирид и афобазол, снижая ЧСС на 81%, 80%, 57% и 48% соответственно (рис. 2Б).

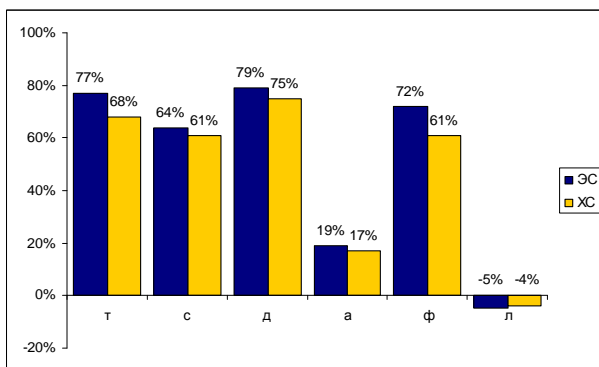


А

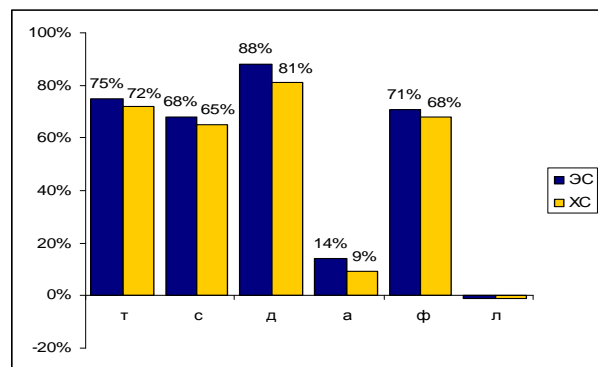


Б

Рис. 2. Превентивные (А) и купирующие (Б) эффекты тиаприда (т), сульпирида (с), диазепама (д), афобазола (а), фенибуты (ф) и людимила (л) при их внутривенном введении в условиях электрической (ЭС) и химической (ХС) стимуляции симпатизирующего центра. По оси ординат – уменьшение ЧСС под влиянием препаратов, % по отношению к контролю ($p < 0,05$)



А



Б

Рис. 3. Превентивные (А) и купирующие (Б) эффекты тиаприда (т), сульпирида (с), диазепама (д), афобазола (а), фенибуты (ф) и людимила (л) при их локальном введении в условиях электрической (ЭС) и химической (ХС) стимуляции симпатизирующего центра. По оси ординат – уменьшение ЧСС под влиянием препаратов, % по отношению к контролю ($p < 0,05$)

При ХС наиболее выраженный купирующий эффект на пятой минуте после введения отмечался у диазепама (88%) и фенибуты (85%). Противоаритмическое действие тиаприда, сульпирида и афобазола было несколько слабее (73%, 61% и 49% соответственно). Людимила проявлял проаритмическое действие, увеличивая ЧСС на 5-7% относительно контрольных величин как при ЭС, так и при ХС (рис. 2Б).

При локальном введении препаратов на фоне ЭС эффективность диазепама составила 88%, тиаприда – 75%, фенибуты – 71%, сульпирида – 68%, афобазола – 14% (рис. 3Б). На фоне ХС наиболее значимое купирующее действие (81%) оказывал диазепам. Далее по мере

убывания активности следовали тиаприд (72%), фенибут (68%), сульпирид (65%), и афобазол (9 %) (рис. 3Б). Локальное введение людимила в большинстве случаев статистически достоверных эффектов не оказывало.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что все исследованные психотропные препараты, кроме людимила, обладают центральным антиаритмическим действием. Наиболее выраженная симпатингибирующая активность отмечалась у диазепама, тиаприда, фенибута и сульпирида. Уменьшение частоты сердечных сокращений под действием тиаприда отчасти может быть обусловлено увеличением длительности интервала QT, поэтому его применение в сочетании с антиаритмиками Ia и III класса недопустимо. Низкая противоаритмическая активность афобазола в условиях локального введения и высокая - при внутривенном - может свидетельствовать о наличии у данного препарата более выраженного периферического эффекта по сравнению с центральным. Людимила проявляет проаритмические свойства, что, вероятно, связано с его антихолинергической активностью. Все различия в интенсивности действия препаратов при внутривенном и локальном введении могут объясняться тем, что при внутривенном введении полностью сохраняются периферические эффекты препаратов, тогда как при локальном - имеет место исключительно их влияние на симпатизирующие нейроны.

Выводы

Установлено, что тиаприд, сульпирид, диазепам, фенибут и, в меньшей степени, афобазол, обладают центральным противоаритмическим действием, что диктует необходимость углубленного изучения их эффектов с целью обоснования рекомендаций по применению психотропных средств, самостоятельно или в комбинации с антиаритмиками, для терапии нарушений сердечного ритма центрального генеза.

Список литературы

1. Галенко-Ярошевский А.П., Туровая А.Ю., Городжая Г.Г. Влияние РУ-353 на содержание биогенных аминов, ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в миокарде и различных отделах головного мозга крыс// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — П. 2. — С. 58–62.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Линченко С.Н., Попов П.Б., Попков В.Л., Туровая А.Ю., Тюхтенева З.И., Чередник И.Л. Противоаритмическая активность производного гамк ТЗ-50-2// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. —1999. —Т. 127, № 4. — С. 415-418.

3. Каде А.Х., Турова А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Губарева Е.А., Романова Е.И. Влияние пропранолола, амиодарона и верапамила на нарушения сердечного ритма центрального генеза// *Фундаментальные исследования*. — 2010. — №1 — С. 51-56.
4. Турова А.Ю., Каде А.Х., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние некоторых антиаритмиков на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма у кошек // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2001. — П. 2. — С. 89–93.
5. Турова А.Ю., Каде А.Х., Галенко-Ярошевский П.А. Экспериментальное моделирование центральной тахикардии путем стимуляции симпатизирующих нейронов вентролатерального отдела продолговатого мозга у кошек// *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2001. — П. 2. — С. 153–157.
6. Турова А.Ю., Кигурдзе М.И., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х., Уваров А.В., Татулашвили Д.Р., Сукоян Г.В. Состояние симпатико-адреналовой системы и соотношения нейроактивных аминокислот в продолговатом мозге крыс под влиянием неселективных β -адреноблокаторов// *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2005. — Т.139, №5. — С. 525–527.
7. Турова А.Ю., Уваров А.В., Галенко-Ярошевский А.П., Духанин А.С., Каде А.Х. Влияние пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность рецепторов ЦНС, сопряженных с ионными каналами// *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №12-2. — С. 344-349.
8. Турова А.Ю., Каде А.Х., Уваров А.В., Губарева Е.А., Талалай Н.А., Печелиев А.С. Возможности применения некоторых психотропных препаратов в комплексном лечении аритмий центрального генеза// *Успехи современного естествознания*. 2011. — № 5. — С. 133.
9. Турова А.Ю., Каде А.Х., Уваров А.В., Занин С.А., Богданова Ю.А., Уварова Е.А. Эффекты тиаприда и людимила в условиях экспериментальной модели центральной тахикардии у кошек// *Успехи современного естествознания*. 2011. — № 5. — С. 142.
10. Турова А.Ю., Каде А.Х., Уваров А.В., Губарева Е.А., Уварова Е.А. Влияние диазепама, афобазола и фенибута на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма у кошек // *Современные наукоемкие технологии*. 2011. — № 1. — С. 64-65.
11. Уваров А.В., Турова А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Духанин А.С., Каде А.Х. Влияние пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность рецепторов ЦНС, сопряженных с G-белками// *Фундаментальные исследования*. — 2014. — № 4-1. — С.167-172.
12. Galenko-Yaroshevskii P.A., Melkumova E.R., Bartashevich V.V., Uvarov A.V., Turovaya .Yu., Khankoeva A.I., Galygo D.S. A comparative study of the effects of dimebon, obsidan, finoptin, and cordaron on the functional state of ischemic focus and size of necrotic zone in experimental

myocardial infarction// Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1996. Т. —122., № 12. — С. 1205-1207.

13. Turovaya A.Yu., Galenko-Yaroshevskii P.A., Kade A.Kh., Uvarov A.E., Kiguradze M.I., Khvitiya N.G., Tatulashvili D.R. Effects of verapamil and amiodarone on sympathoadrenal system and balance of excitatory and inhibitory amino acids in rat medulla oblongata // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2005. — Т. 139, № 6. — С. 665-667.

Рецензенты:

Сампиев А.М., д.фарм.н., профессор заведующий кафедрой фармации ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г.Краснодар;

Канорский С.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.