

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИОДАРОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ: ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА

Козлов Е.Д., Зорькина А.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск,
e-mail: dr.kozlov@yandex.ru*

Цель исследования – изучить антиаритмическую эффективность амиодарона на моделях адреналин-индуцированных и ишемически-реперфузионных желудочковых аритмий и его токсичность в условиях экспериментальной дислипидемии. Исследования эффективности амиодарона выполнены на белых беспородных лабораторных крысах-самцах. Экспериментальную дислипидемию воспроизводили путем ежедневного введения 1%-ного раствора холестерина и эргокальциферола в дозе 25 000 ЕД/кг в течение 30 дней. Моделирование желудочковых аритмий проводили с использованием инъекции адреналина или 30-минутной окклюзии левой коронарной артерии с последующей 10-минутной реперфузией. Амиодарон вводили внутривенно однократно в дозе 5,0 мг/кг⁻¹ за 1–2 минуты до моделирования аритмии. Острую токсичность амиодарона (LD₅₀) оценивали на мышах с экспериментальной дислипидемией. Амиодарон достоверно снижал частоту желудочковой тахикардии и желудочковой экстрасистолы у метаболически-нейтральных животных, но имел сниженную эффективность у животных с экспериментальной дислипидемией на моделях адреналовых и ишемических аритмий. Амиодарон также был эффективен в отношении реперфузионных аритмий у метаболически-нейтральных животных, но не у крыс с экспериментальной дислипидемией. LD₅₀ амиодарона у животных с дислипидемией была в 1,6 раза ниже по сравнению с группой контроля. Полученные данные демонстрируют снижение антиаритмической эффективности амиодарона на экспериментальных моделях аритмий на фоне нарушений липидного обмена, а также повышение его токсичности. Результаты исследования обосновывают целесообразность доклинических исследований на метаболических моделях для предсказания безопасности и эффективности лекарственных средств и подчеркивают необходимость индивидуального подхода к дозированию амиодарона и мониторингу пациентов с нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: амиодарон, желудочковые нарушения ритма, адреналин-индуцированные аритмии, ишемически-реперфузионные аритмии, антиаритмическая терапия, кардиотоксичность, дислипидемия.

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF AMIODARONE IN SETTINGS OF EXPERIMENTAL DYSLIPIDAEMIA: INFLUENCE OF METABOLIC DISORDERS ON THE DRUG EFFICACY AND TOXICITY

Kozlov E.D., Zorkina A.V.

National Research Mordovia Ogarev State University, Saransk, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru

The aim of the research is to evaluate the antiarrhythmic efficacy of amiodarone in models of epinephrine-induced and ischemia-reperfusion ventricular arrhythmias and its toxicity in settings of experimental dyslipidemia. The efficacy of amiodarone was studied in white outbred male laboratory rats. Experimental dyslipidemia was induced through daily administration of a 1% cholesterol and 25000 IU of ergocalciferol for 30 days. Ventricular arrhythmias were modeled using adrenaline injection or 30-minute left coronary artery occlusion followed by 10-minute reperfusion. Amiodarone was administered intravenously at a dose of 5.0 mg/kg⁻¹ 1–2 minutes before modeling arrhythmias. Acute toxicity (LD₅₀) of amiodarone was assessed in dyslipidemic mice. In the models of adrenaline- and ischemia-induced arrhythmias, amiodarone significantly reduced the frequency of ventricular tachycardia and ventricular extrasystole in metabolically neutral animals but had reduced efficacy in dyslipidemic rats. Amiodarone was also effective against reperfusion arrhythmias in metabolically neutral, but not dyslipidemic rats. LD₅₀ of amiodarone in dyslipidemic mice was 1,6 times lower than in control ones. The data obtained demonstrate a decrease in the antiarrhythmic efficacy of amiodarone in experimental models of ventricular arrhythmias in settings of lipid metabolism disorders, as well as an increase in its toxicity. The results of the study substantiate the feasibility of preclinical studies on metabolic models to predict the safety and efficacy of drugs and emphasize the need for an individual approach to amiodarone dosing and close monitoring of patients with

lipid metabolism disorders.

Keywords: amiodarone, ventricular arrhythmias, epinephrine-induced arrhythmias, ischemia-reperfusion arrhythmias, antiarrhythmic therapy, cardiac toxicity, dyslipidemia.

Введение. Амиодарон (2-бутил 3,4 диэтиламиноэтокси 3,5-дийодо-бензоик-бензофуран; $C_{25}H_{29}I_2NO_3$), представляя собой уникальное соединение, сочетающее свойства всех четырех классов антиаритмических препаратов по классификации Vaughan Williams, остается одним из немногих средств, не теряющим актуальности в купировании и профилактике желудочковых нарушений ритма (ЖНР) при структурных заболеваниях сердца [1, 2]. Однако из-за замедленного и непредсказуемого метаболизма, высокой экстракардиальной токсичности и многочисленных лекарственных взаимодействий его использование в клинической практике является «палкой о двух концах», и почти треть пациентов не могут выдержать длительную терапию из-за серьезных побочных эффектов [3, 4], затрагивающих многие системы организма, некоторые из которых могут быть жизнеугрожающими. Исследования, включавшие пациентов с остановкой сердца [5, 6], не продемонстрировали улучшения выживаемости больных, получавших амиодарон. Шокирующие данные получены в отношении хронической терапии амиодароном пациентов с сердечной недостаточностью (более 50% которых имели дислипидемию) [7]: терапия данным препаратом ассоциирована с увеличением смертности от всех причин и частоты желудочковых аритмий.

Кардиальная токсичность амиодарона может выражаться в виде развития брадикардии, атриовентрикулярных (АВ-) блокад и удлинения интервала QT [1]. Имеются основания полагать, что это может быть обусловлено изменением фармакокинетики и фармакодинамики амиодарона в условиях гиперлипидемии. В литературе имеются данные о том, что дислипидемия у экспериментальных животных и пациентов увеличивает связывание амиодарона с липопротеинами низкой плотности, усиливает его накопление в сердечной ткани [8–10] и изменяет электрофизиологические параметры миокарда, такие как удлинение интервала QT [10]. Эти изменения могут повышать уязвимость миокарда к желудочковым аритмиям, особенно в условиях повышенной симпатической активности [11].

Однако данные о прямом влиянии дислипидемии на антиаритмическую эффективность амиодарона при желудочковых аритмиях остаются ограниченными.

Цель исследования – изучить антиаритмическую эффективность амиодарона на моделях адреналин-индуцированных и ишемически-реперфузионных желудочковых аритмий, а также острую токсичность амиодарона у животных с экспериментальной дислипидемией.

Материал и методы исследования

Все протоколы экспериментов с участием лабораторных животных были одобрены локальным этическим комитетом МГУ им Н.П. Огарёва (протокол № 102 от 31.01.2022 г.). Эксперименты по исследованию эффективности амиодарона проведены на 104 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г, которые содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище.

Осуществлено моделирование желудочковых нарушений ритма (ЖНР), вызванных адреналином (модель 1) или 30-минутной ишемией миокарда (модель 2) с последующей 10-минутной реперфузией (модель 2а), на следующих группах животных: группа 1 (контроль) – метаболически-нейтральные крысы, получавшие эквивалентное амиодарону количество 0,9%-ного р-ра натрия хлорида до моделирования аритмии; группа 2 – метаболически-нейтральные крысы, получавшие амиодарон в/в однократно в дозе 5,0 мг/кг⁻¹ массы тела за 1–2 минуты до моделирования аритмии, группа 3 – крысы с дислипидемией, получавшие 0,9%-ный р-р натрия хлорида за 1–2 минуты до моделирования аритмии, группа 4 – крысы с дислипидемией, получавшие амиодарон в/в однократно в дозе 5,0 мг/кг⁻¹ за 1–2 минуты до моделирования аритмии.

Для воспроизведения дислипидемии (ХД) группы 3 и 4 в течение 30 суток ежедневно получали 1%-ный масляный раствор холестерина внутрижелудочно в дозе 40 мг/кг и эргокальциферол в дозе 25 000 ЕД/кг по методу S.Y.K. Jowsufzai, M. Siddigi (1976).

На 31-е сутки животных наркотизировали этаминалом натрия («Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии» (Россия)) в дозе 60 мг/кг внутривентриально однократно.

Часть животных (по 10 из групп 1 и 3) после исчезновения роговичного рефлекса выводили из эксперимента для получения образцов крови, в которых исследовали показатели липидного спектра (уровни общего холестерина (ОХС) по методу Илька, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) по методу Бурштейна, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) по методу Абель после гепарин-марганцевой преципитации и осаждения из сыворотки ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) при помощи диагностических тест-систем «Лахема» (Чехия)), уровни аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) по методу Райтмана–Френкеля (Reitman S., Frankel S., 1957), глюкозу плазмы натощак – в реакции с орто-толуидином. Биохимические исследования проводили на фотоэлектрокалориметре КФК-2МП и спектрофотометре СФ-46. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова (1977): $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (усл. ед.).

На оставшихся животных каждой группы моделировали ЖНР, используя две модели: (1) модель адреналовой аритмии (n=42) и (2) модель окклюзии-реперфузии (n=42).

Адреналовые аритмии воспроизводили по методике E.N. Moore, J.F. Spear (1984) путем однократного внутривенного введения адреналина гидрохлорида («Московский эндокринный завод» (Россия)) в дозе 50 мг/кг массы тела, дополнительно наркотизированных 1%-ным фторотаном в 100%-ном кислороде («Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии» (Россия)) в дозе 50 мкл/кг эндотрахеально.

Ранние окклюзионные аритмии (РОА) и реперфузионные аритмии (РПА) моделировали по методу В.Г. Сторожука и А.А. Столярчука (1980, 1985). Серии экспериментов не предусматривали использование дефибрилляции.

Для оценки антиаритмического эффекта амиодарона на протяжении экспериментального моделирования ЖНР производили запись ЭКГ во II стандартном отведении. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту желудочковых экстрасистол (ЖЭ), желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ), частоту эктопических сокращений (ЧЭС), частоту нарушений проводимости (НП), а также время начала и продолжительность ЖТ или ФЖ (в зависимости от того, какой вид наступал раньше; длился продолжительнее).

Экспериментальные исследования по определению острой токсичности амиодарона проводили на 80 белых нелинейных лабораторных мышах обоего пола массой 18–20 г. Дислипидемию моделировали по вышеописанной методике. Амиодарон вводили внутривенно. Показатель острой токсичности (LD_{50}) вычисляли по методу Беренса.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft[®] Excel (версия 16.82) и Jamovi (версия 2.5.3). Данные представлены в виде таблиц и рисунков. Категориальные переменные представлены в виде чисел и процентов. Непрерывные переменные отображены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистические различия между двумя средними значениями зависимых переменных оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента или Фридмана, в зависимости от нормальности распределения. Различия в независимых непрерывных переменных между двумя группами проверяли на статистическую значимость с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни, в зависимости от распределения данных. Различия в независимых непрерывных переменных между тремя и более группами с ненормальным распределением оценивали с использованием критерия Краскала–Уоллиса с последующим тестом Ньюмена–Кейлса. Различия в категориальных переменных проверяли на статистическую значимость с помощью теста χ^2 . В случае когда размеры выборки были небольшими (<5%), при анализе таблиц сопряженности использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У крыс с дислипидемией (группа 3) по сравнению с группой контроля (группа 1) на 31-е сутки эксперимента наблюдалось значительное увеличение уровня ОХС – в 1,7 раза ($3,16 \pm 0,10$ ммоль/л и $1,84 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$); ХС ЛПНП – в 3,0 раза ($1,82 \pm 0,06$ ммоль/л и $0,60 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$), триглицеридов – в 1,3 раза ($1,20 \pm 0,04$ ммоль/л и $0,90 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$), индекса атерогенности – в 2,4 раза ($2,96 \pm 0,01$ усл.ед. и $1,24 \pm 0,06$ усл.ед. соответственно, $p < 0,001$). Данные изменения сопровождались повышением активности АЛТ в 1,8 раза ($1,51 \pm 0,15$ ммоль/л и $0,82 \pm 0,06$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$) и АСТ – в 1,3 раза ($0,87 \pm 0,07$ ммоль/л и $0,65 \pm 0,06$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), что указывает на развитие цитолитического синдрома. Эти результаты подтверждают успешность индукции проатерогенной дислипидемии.

При исследовании антиаритмической активности амиодарона на модели адреналин-индуцированных ЖНР все группы животных исходно имели сопоставимые показатели ЧСС (табл. 1). У метаболически-нейтральных крыс, получавших амиодарон (группа 2), частота желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и ЖТ, индуцированных адреналином, снизилась на 62% и 47% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (группа 1). При этом данный эффект не был опосредован снижением ЧСС на фоне введения амиодарона. Достоверной разницы в частоте НП между животными без метаболических нарушений, получавших (группа 2) и не получавших амиодарон (группа 1), при моделировании адреналин-индуцированных ЖНР не зафиксировано (табл. 1). Летальность животных без метаболических нарушений на данной модели была статистически значимо ниже среди крыс, получавших амиодарон (группа 2, $n=0$; 0%), по сравнению с группой контроля (группа 1, $n=5$; 42%, $p=0,04$).

Таблица 1

Эффективность амиодарона на модели адреналовых аритмий при экспериментальной дислипидемии (модель 1)

Группы животных	ЧСС исходная, уд/мин	ЧСС через 1 мин после введения амиодарона, уд/мин	ЧСС через 1 мин после введения адреналина, уд/мин	ЖЭС, n (%)	ЖТ, n (%)	ФЖ, n (%)	НП, n (%)
1	3	4	5	6		8	7
Группа 1 (контроль), n=12	365 ± 18		$265 \pm 16''$	11 (92)	8 (67)	2 (17)	3 (25)
Группа 2, n=10	355 ± 24	336 ± 27	$206 \pm 14''$	3 (30)^	2 (20) ^	0 (0)	1 (10)
Группа 3 (ХД), n=10	373 ± 27		$208 \pm 15''$	6 (60)	5 (50)	0 (0)	9 (90)^
Группа 4 (ХД), n=10	376 ± 24	385 ± 25	$178 \pm 11''^{\wedge}$	7 (70)	2 (20) ^	0 (0)	3 (30)*

Примечание: ^ – $p < 0,05$ по сравнению с данными группы 1; * – $p < 0,05$ по сравнению с данными группы 3; '' – $p < 0,05$ по сравнению с исходной ЧСС в данной группе.

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков, НП – нарушения проводимости.

В группе животных с дислипидемией, получавших амиодарон (группа 4), частота адреналин-индуцированной ЖТ (n=2; 20%) была достоверно ниже по сравнению с группой контроля (группа 1) (n=8; 67%, p=0,0286), но не с аналогичной серией без введения антиаритмика (группа 3) (n=5; 50%); тогда как частота ЖЭС, индуцированной адреналином, достоверно не отличалась от животных с ХД, не получавших исследуемый антиаритмик (группа 3), и группы контроля (группа 1). Стоит отметить, что через 1 минуту после введения адреналина ЧСС крыс с холестериновой дислипидемией, получавших амиодарон (группа 4), была наименьшей по сравнению с экспериментальной группой без введения амиодарона (группа 3) и группой контроля (группа 1). Также отмечено, что при моделировании адреналовых ЖНР крысы с дислипидемией, получавшие амиодарон (группа 4), имели меньшую частоту НП (3; 30%) по сравнению с группой без введения амиодарона (группа 3) (n=9; 90% p=0,0062), частота которой, в свою очередь, была достоверно выше, чем в группе контроля (n=3; 25%, p=0,0023) (табл. 1). При этом на модели адреналовых аритмий летальность животных с дислипидемией, получавших амиодарон (группа 4), была достоверно ниже, чем у крыс с дислипидемией, не получавших амиодарон (группа 3), и группы контроля (группа 1) (0; 0% по сравнению с 5; 50% и 5; 42% соответственно, p<0,05).

При исследовании антиаритмической активности амиодарона на модели ранних окклюзионных аритмий (РОА) все группы животных также исходно имели сопоставимые показатели ЧСС (табл. 2).

Таблица 2

Антиаритмическая эффективность амиодарона на модели ранних окклюзионных аритмий на фоне экспериментальной дислипидемии (модель 2)

Группы животных	Характер ритма				ЖНР			НП, n (%)
	ЧСС, уд/мин			ЧЭС, уд в мин	ЖЭС, n (%)	ЖТ, n (%)	ФЖ, n (%)	
	Исход- ная	Через 1 мин после введения амиодарона	Через 1 мин после окклюзии					
Группа 1 (контроль), n=12	380±20		266±15 [”]	123±14	10 (83)	8 (67)	3 (25)	3 (25)
Группа 2, n=10	364±14	325±14	271±14 [”]	215±25	3 (30) ^	2 (20) ^	1 (10)	1 (10)
Группа 3 (ХД), n=10	348±24		296±18	244±20 [^]	8 (80)	8 (80)	0 (0)	10 (100) ^
Группа 4 (ХД), n=10	333±18	316±17	297±16	171±15	8 (80)	7 (70)	2 (20)	1 (10) ^*

Примечание: ^ – p<0,05 по сравнению с данными группы 1; * – p<0,05 по сравнению с данными группы 3; ” – p<0,05 по сравнению с исходной ЧСС в данной группе.

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧЭС – частота эктопических сокращений, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков, НП – нарушения проводимости.

На модели ранних окклюзионных аритмий (РОА) у метаболически-нейтральных животных (группа 2) амиодарон достоверно снижал частоту ЖЭС и ЖТ на 53% и 47%

соответственно ($p < 0,05$) по сравнению группой с контроля (группа 1) (табл. 2). Данный эффект не зависел от изменения ЧСС на фоне введения амиодарона. Частота нарушений проводимости была сопоставимой у метаболически-нейтральных крыс, не получавших (группа 1) и получавших (группа 2) амиодарон. Летальность также достоверно не различалась между этими группами и составила в 1-й группе 25%, во 2-й группе 0% ($p > 0,05$).

У животных с дислипидемией антиаритмический эффект амиодарона был снижен: частота ЖЭС и ЖТ, индуцированных острой ишемией миокарда, в группе 4 составила 80% и 70% соответственно, что не отличалось от группы 1 (контроля) и группы 3 (животных с дислипидемией) (табл. 2). Стоит отметить, что на фоне ОКА у 2 (20%) крыс с дислипидемией, получавших амиодарон (группа 4), пароксизмы ЖТ перешли в ФЖ, сменяющуюся асистолией. При этом течение РОА в группе животных с холестеринной дислипидемией, не получавших амиодарон (группа 3), не отличалось от группы 1 (контроль) по частоте желудочковых нарушений ритма, что говорит об отсутствии большей чувствительности данных животных к ЖНР. Однако в сравнении с метаболически-нейтральными животными (группы 1 и 2) окклюзия коронарной артерии крысам с холестеринной дислипидемией, как получавшим (группа 4), так и не получавшим (группа 3) амиодарон, не сопровождалась значимым снижением ЧСС, но сопровождалась достоверно большей частотой НП. Примечательно, что амиодарон позволил достоверно снизить частоту нарушений проводимости, свойственных данной модели нарушений обмена веществ, на 90% ($p < 0,001$). Летальность на модели РОА в группе 4 ($n=2$; 20%) не отличалась от группы 1 ($n=3$; 25%) и группы 3 ($n=0$; 0%).

Продолжением предыдущей модели явилось исследование антиаритмической эффективности амиодарона в отношении реперфузионных аритмий (РПА) на фоне экспериментальной дислипидемии (модель 2а). Через 1 минуту после ослабления лигатуры ЧСС животных 2-й, 3-й и 4-й групп была достоверно меньше, чем в группе 1 (контроль) (табл. 3).

Таблица 3

Антиаритмическая эффективность амиодарона на модели РПА на фоне экспериментальной дислипидемии (модель 2а)

Группа эксперимента	Характер ритма		ЖНР			НП, n (%)	Начало, с	Продолжительность, с
	ЧСС через 1 мин после ослабления лигатуры, уд. в мин.	ЧЭС, уд. в мин.	ЖЭС, n (%)	ЖТ, n (%)	ФЖ, n (%)			
Группа 1 (контроль), n=9	250±16	92±10	9 (100)	7 (78)	6 (67)	2 (22)	14±2	318±55
Группа 2, n=10	185±12 [^]	75±19	5 (50) [^]	4 (40)	1 (10) [^]	1 (10)	15±3	150±21 [^]
Группа 3 (ХД), n=10	148±7 [^]	81±14	8 (80)	4 (40)	2 (20) [^]	8 (80) [^]	2,0±0,5 [^]	458±89
Группа 4 (ХД), n=8	145±9 [^]	107±7	5 (63)	3 (38) [^]	2 (25)	3 (38)	35±9*	263±117

Примечание: ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1 (контроль); * – $p < 0,05$ по сравнению с данными животных группы 3.

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧЭС – частота эктопических сокращений, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков, НП – нарушения проводимости.

На модели реперфузионных аритмий амиодарон достоверно снижал частоту ЖЭС на 50% ($p=0,0135$), частоту фибрилляции желудочков на 57% ($p=0,0106$) и уменьшал продолжительность ЖНР у метаболически-нейтральных животных (группа 2) по сравнению с группой контроля (группа 1) (табл. 3). Частота нарушений проводимости была схожей в группах метаболически-нейтральных животных, не получавших (группа 1) и получавших (группа 2) амиодарон ($p > 0,05$). Наблюдалось достоверное снижение летальности с 44% в группе 1 до 0% в группе 2 ($p=0,0177$).

У животных с дислипидемией, не получавших амиодарон (группа 3), в условиях реперфузии частота развития ЖЭС и ЖТ не имела статистически значимого отличия от данных группы контроля (группа 1) (табл. 3). Однако частота ФЖ ($p=0,0397$) была ниже, чем в группе 1, и наблюдалось более раннее начало ЖТ или ФЖ ($p < 0,01$). В группе животных с холестериновой дислипидемией, получавших амиодарон (группа 4), не отмечено достоверной разницы в частоте ЖЭС, ЖТ и ФЖ по сравнению с животными группы 3. У трех (38%) животных, получавших амиодарон (группа 4), выявлены эпизоды нарушения проводимости (полная атриовентрикулярная блокада), частота которой достоверно не отличалась от группы 3 и группы 1 (контроль). Летальность на фоне реперфузии в группе животных с холестериновой дислипидемией, получавших амиодарон, составила 25% (2 из 8) и не отличалась достоверно от показателей группы 3 ($n=2$; 20%) и группы контроля ($n=4$; 44%) ($p > 0,05$).

Далее была исследована острая токсичность амиодарона в условиях экспериментальной дислипидемии. Показатель LD_{50} амиодарона у мышей с экспериментальной дислипидемией был в 1,6 раза ниже, чем у метаболически-нейтральных животных (147 ± 6 мг/кг и 234 ± 7 мг/кг соответственно, $p < 0,001$), что свидетельствует о росте токсичности амиодарона в условиях нарушений липидного обмена.

Таким образом, в эксперименте показано, что антиаритмическая эффективность амиодарона в отношении ЖНР, индуцированных адреналином, острой коронарной окклюзией и реперфузией, снижалась в условиях дислипидемии. Снижение эффективности амиодарона у животных с дислипидемией, продемонстрированное в данном исследовании, может быть связано с изменением фармакокинетики препарата. Гиперлипидемия увеличивает связывание амиодарона с липопротеинами низкой и очень низкой плотности, что приводит к повышенному накоплению препарата в сердечной ткани и изменению объема его распределения [7–9]. Эти эффекты могут способствовать усилению кардиотоксичности и

снижению терапевтической активности препарата. Рост токсичности амиодарона у животных с дислипидемией подтверждается снижением LD₅₀ препарата.

Также известно, что гиперлипидемия сопровождается увеличением плотности кальциевых каналов [12] и симпатической гипериннервацией [13], что способствует удлинению интервала QT и повышает уязвимость миокарда к аритмиям [11]. Амиодарон же, усиливая пролонгацию потенциала действия [1], может усугублять ранние и поздние постдеполяризации, что также может объяснить его недостаточную эффективность в условиях дислипидемии.

Известными побочными эффектами амиодарона являются синусовая брадикардия, отказ синусового узла, АВ-блокада, блокада ножек пучка Гиса и полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» [1, 14]. В данном исследовании амиодарон не приводил к стойкому изменению ЧСС животных с холестериневой дислипидемией по сравнению с метаболически-нейтральными животными на обеих моделях ЖНР. После инъекции амиодарона группам животных с дислипидемией не выявлено большей частоты нарушений проводимости. Более того, у крыс с холестериневой дислипидемией, получающих амиодарон, частота нарушений проводимости была достоверно ниже на моделях адреналин- и ишемически-индуцированных аритмий. Зарегистрированные нарушения АВ-проводимости в сериях с дислипидемией после инъекции амиодарона, судя по всему, обусловлены предшествующим состоянием гиперлипидемии, которое само предрасполагало к замедлению внутрипредсердной проводимости. В ходе экспериментов не зафиксировано случаев полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», однако при моделировании ранних окклюзионных аритмий у крыс с холестериневой дислипидемией, несмотря на введение амиодарона, были выявлены эпизоды ЖТ/ФЖ, приведшие к гибели животных (частота которых хотя и была несколько выше, чем в серии без антиаритмика, но отличие не было статистически значимым).

Учитывая полученные результаты, можно заключить, что исследование безопасности антиаритмических средств следует проводить с использованием скрининга на патофизиологических моделях, воспроизводящих метаболические нарушения, схожие с таковыми в организме людей, страдающих ЖНР. Это позволит прогнозировать изменение токсичности лекарственных средств и, вероятно, избежать некоторых побочных эффектов, связанных с их применением.

Результаты данной работы также подчеркивают важность подбора дозы амиодарона у пациентов с дислипидемией, а также необходимость разработки альтернативных методов антиаритмической терапии для данной группы пациентов. Кроме того, возможно, они подтверждают существующую концепцию о неприменении амиодарона превентивно при остром инфаркте миокарда и оперативных вмешательствах, сопряженных с риском ЖНР.

Требуются дальнейшие лабораторные и клинические исследования эффективности антиаритмических препаратов, в том числе по оценке влияния достижения целевых показателей липидного профиля перед началом антиаритмической терапии на эффективность.

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует снижение антиаритмической эффективности и увеличение токсичности амиодарона в условиях экспериментальной дислипидемии. Возможное снижение активности и рост токсичности препарата следует учитывать в клинической практике у пациентов с дислипидемией. Полученные данные подчеркивают важность индивидуального подхода к подбору дозы амиодарона и мониторингу пациентов с нарушениями липидного обмена. Кроме того, исследование обосновывает целесообразность использования метаболических моделей при доклинических испытаниях новых антиаритмических средств.

Список литературы

1. Şorodoc V., Indrei L., Dobroghii C., Asaftei A., Ceasovschi A., Constantin M., Lionte C., Morăraşu B.C., Diaconu A.D., Şorodoc L. Amiodarone therapy: Updated practical insights // J. Clin. Med. 2024. Vol. 13. Is. 20. 6094. DOI: 10.3390/jcm13206094.
2. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagres N., de Chillou C., Eckardt L., Friede T., Haugaa K.H., Hocini M., Lambiase P.D., Marijon E., Merino J.L., Peichl P., Priori S.G., Reichlin T., Schulz-Menger J., Sticherling C., Tzeis S., Verstrael A., Volterrani M.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. Heart. J. 2022. Vol. 43. Is. 40. P. 3997-4126.
DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
3. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S., Boriani G., Borggrefe M., Gaita F., van Gelder I., Gorenek B., Kaski J.C., Kjeldsen K., Lip G.Y.H., Merkely B., Okumura K., Piccini J.P., Potpara T., Poulsen B.K., Saba M., Savelieva I., Tamargo J.L., Wolpert C.; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) // Europace. 2018. Vol. 20. Is. 5. P. 731-732an.
DOI: 10.1093/europace/eux373.

4. Allen LaPointe N.M., Dai D., Thomas L., Piccini J.P., Peterson E.D., Al-Khatib S.M. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease // *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 115. Is. 3. P. 316-322. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.005.
5. Wagner D., Kronick S.L., Nawer H., Cranford J.A., Bradley S.M., Neumar R.W. Comparative Effectiveness of Amiodarone and Lidocaine for the Treatment of In-Hospital Cardiac Arrest // *Chest.* 2023. Vol. 163. Is 5. P. 1109-1119. DOI: 10.1016/j.chest.2022.10.024.
6. Kudenchuk P.J., Brown S.P., Daya M., Rea T., Nichol G., Morrison L.J., Leroux B., Vaillancourt C., Wittwer L., Callaway C.W., Christenson J., Egan D., Ornato J.P., Weisfeldt M.L., Stiell I.G., Idris A.H., Aufderheide T.P., Dunford J.V., Colella M.R., Vilke G.M., Brienza A.M., Desvigne-Nickens P., Gray P.C., Gray R., Seals N., Straight R., Dorian P.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. Is. 18. P. 1711-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1514204.
7. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G., McNulty S.E., Clapp-Channing N., Davidson-Ray L.D., Fraulo E.S., Fishbein D.P., Luceri R.M., Ip J.H.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. Is. 3. P. 225-237. DOI: 10.1056/NEJMoa043399.
8. Shayeganpour A., Korashy H., Patel J.P., El-Kadi A.O., Brocks D.R. The impact of experimental hyperlipidemia on the distribution and metabolism of amiodarone in rat // *Int. J. Pharm.* 2008. Vol. 361. Is. 1-2. P. 78-86. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.05.019.
9. Hashimoto N., Doki K., Kawano S., Aonuma K., Ieda M., Homma M. Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins // *Clin. Transl. Sci.* 2022. Vol. 15. Is. 3. P. 771-781. DOI: 10.1111/cts.13199.
10. Hamdy D.A., Brocks D.R. Experimental hyperlipidemia causes an increase in the electrocardiographic changes associated with amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009. Vol. 53. Is. 1. P. 1-8. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31819359d1.
11. Vandael E., Vandenberg B., Vandenberghe J., Willems R., Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence // *Int. J. Clin. Pharm.* 2017. Vol. 39. Is. 1. P. 16-25. DOI: 10.1007/s11096-016-0414-2.
12. Baartscheer A., Schumacher C.A., Wekker V., Verkerk A.O., Veldkamp M.W., van Oort R.J., Elzenaar I., Ottenhoff R., van Roomen C., Aerts H., Coronel R. Dyscholesterolemia Protects Against Ischemia-Induced Ventricular Arrhythmias // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015. Vol. 8. Is. 6. P. 1481-1490. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002751.
13. Liu Y.B, Wu C.C., Lu L.S., Su M.J., Lin C.W., Lin S.F., Chen L.S., Fishbein M.C., Chen P.S., Lee Y.T. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to

ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits // *Circ. Res.* 2003. Vol. 30. Vol. 92. Is. 10. P. 1145-1152. DOI: 10.1161/01.RES.0000072999.51484.92.

14. Pannone L., D'Angelo G., Gulletta S., Falasconi G., Brugliera L., Frontera A., Cianfanelli L., Baldetti L., Ossola P., Melillo F., De Blasi G., Malatino L., Landoni G., Margonato A., Della Bella P., Zacchetti D., Vergara P. Amiodarone in ventricular arrhythmias: still a valuable resource? // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 22. Is. 4. P. 1383-1392.

DOI: 10.31083/j.rcm2204143.