

Вплив нової лікувальної форми фенігідину на коронарний кровообіг та скоротливу функцію лівого шлуночка серця у собак у гострий період інфаркту міокарда

В опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда изучена коронароритическая активность и влияние на кардио- и гемодинамику новой лекарственной формы отечественного антагониста кальция фенигидина — оригинальных таблеток, содержащих 10 мг препарата. Показано, что препарат вызывает значительное увеличение венечного кровотока и параллельное падение общего коронарного сопротивления, не оказывая при этом отрицательного действия на системную гемодинамику. Пероральное введение препарата оказывает нормализующее влияние на ухудшенную после коронароокклюзии сократимость миокарда.

Вступ

Прогресуюча захворюваність на ішемічну хворобу серця, висока летальність, спричинена інфарктом міокарда серед працездатного населення промислово розвинених країн, роблять актуальною проблему пошуку найбільш ефективних та безпечних шляхів фармакотерапії цього захворювання [8]. Особливі надії в цьому плані покладаються на препарати — антагоністи кальцію (АК), висока ефективність яких при симптоматичних та есенціальних гіпертензіях, різних формах ішемічної хвороби серця доведена численими експериментальними та клінічними дослідженнями [3, 5, 9].

Поширене уявлення про небажаність призначення антагоністів Ca^{2+} в гострий період інфаркту міокарда з причини можливого посилення препаратами цього класу негативного інотропізму останнім часом спростовується більшістю дослідників. Наочно показана спроможність препаратів АК зменшувати розміри зони некрозу (за рахунок наявних антиоксидантних та кардіопротекторних властивостей), поліпшувати скоротливу активність серця зниженням пред- та післянавантаження, зменшувати потребу міокарда у кисні, одночасно збільшуючи його стійкість до гіпоксії, а також поліпшувати реологічні властивості крові, запобігаючи тромбоутворенню [1, 2, 4, 6].

В Українському науково-дослідному інституті фармакології і токсикології (м. Київ) спільно з Виробничим об'єднанням «Вітаміни» (м. Умань) на базі ресинтезованої субстанції вітчизняного аналогу ніфедипіну — препарату фенігідин, створені оригінальні таблетки, вкриті захисним шаром. В плані проведення доклінічної апробації нової лікувальної форми фенігідину вважалося доцільним у зв'язку з вказаною розбіжністю поглядів вияснити міру та направленість можливого впливу препарату на кардіо- і гемодинаміку в гострий період інфаркту міокарда та оцінити його вплив на коронарний кровообіг.

Методика

Дослідження проведені на 14 безпорідних собаках різної статі масою 8—17 кг, котрим за умов наркозу (5 %-вий розчин етаміналу натрію, 30 мг/кг інтраперитонеально) та штучної легеневої вентиляції проводили широку торакотомію в області 4—5 міжребір'я. Після перикардіотомії обережно відсепаровували г. *circumflexus* лівої коронарної артерії; на ній для вимірювання об'ємної швидкості коронарного крово-

току (КК) накладали манжетковий датчик електромагнітного флоуметру відповідного розміру. Метод електромагнітної флоуметрії застосовували також для визначення ударного та хвилинного об'ємів кровотоку (УОК та ХОК відповідно), для чого датчик витратоміру належних показників розташовували на висхідній частині дуги аорти. Залежно від калібру судин використовували манжеткові датчики FR-02 OT, FR-03 OT, FR-12 OT і FR-14 OT електромагнітного флоуметра MF-27-1 виробництва фірми «Nihon Kohden» (Японія). Для реєстрації системного артеріального тиску ($AT_{\text{сист}}$, $AT_{\text{діаст}}$), внутрішньошлуночкового тиску (p) і його першої похідної (dp/dt_{max}) аорту та лівий шлуночок зондували еластичним гепаринізованим катетером через аа. *carotis communis*. Проводили запис ЕКГ в трьох стандартних відведеннях. Синхронну реєстрацію усіх показників, що вивчалися, вели на багатодільовому поліграфічному пристрої RM-6000 (фірма «Nihon Kohden», Японія). Розраховували індекс скоротливості міокарда (ICM) за Vergut, коронарний опір (КО) та загальний периферичний опір судин (ЗПОС).

У тварин контрольної групи відтворювали класичну модель інфаркту міокарда [11] перев'язкою низхідної частини лівої коронарної артерії у нижній третині без фармакологічної корекції, тоді як у тварин основної (дослідної) групи відтворення моделі інфаркту міокарда супроводжувалося введенням фенігідину.

Таблетки фенігідину (1,5 мг/кг) вводили ендogaстрально через еластичний зонд на 3-й хвилині після перев'язки артерії. За розвитком інфаркту міокарда сліdkували за типовими змінами на ЕКГ (подовженими інтервалами PQ, інверсією сегмента ST, деформацією комплексів QRS, появою політопних екстрасистол), а надалі — за результатами патоморфологічного дослідження.

Результати експериментів оброблені статистично з використанням критерію t Стюдента. Достовірними вважали зміни при $P \leq 0,05$.

Результати

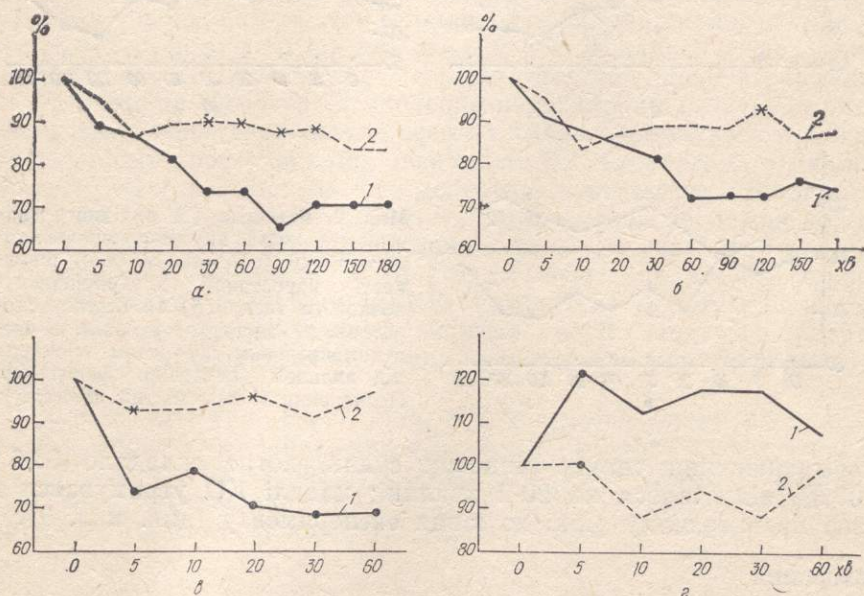
Перев'язка коронарної артерії викликала суттєві зміни показників центральної гемодинаміки у тварин обох груп, проте міра цих змін була більшою у тварин, котрим не вводили фенігідин. Так, розвиток інфаркту міокарда у тварин контрольної групи супроводжувався достовірним зниженням AT з перших хвилин експерименту, більшою мірою систолічного. Максимальне падіння $AT_{\text{сист}}$ в контрольній групі (на $34,7\% \pm 3,67\%$) зареєстроване на 90-й хвилині, після чого значення цього показника дещо зростало, але наприкінці експерименту (180-а хвилина) зниження $AT_{\text{сист}}$ все ж було значним: $AT_{\text{сист}}$ складав лише $70,5\% \pm 7,7\%$ початкового. У тварин дослідної групи спад $AT_{\text{сист}}$ досяг найбільшої міри на 10-й хвилині після оклюзії коронарної артерії і складав $13,45\% \pm 6,99\%$, протягом 3 год цей спад утримувався приблизно на одному рівні; наприкінці першої години існування інфаркту міокарда спад $AT_{\text{сист}}$ складав $10,65\% \pm 3,46\%$, тоді як у тварин контрольної групи — $26,6\% \pm 6,3\%$. Вказані розбіжності, які спостерігалися з 30-ї хвилини і до кінця 2-ї години дослідів, статистично вірогідні (мал. 1). Вірогідне також менш виражене зниження $AT_{\text{діаст}}$ тварин, які одержували фенігідин, ніж у тварин контрольної групи: на 120-й хвилині падіння $AT_{\text{діаст}}$ складало $7,08 \pm 4,13$ та $29,4\% \pm 5,30\%$ для першої і другої груп відповідно.

Інфаркт міокарда у тварин контрольної групи перебігав з більш вираженими порушеннями скоротливої функції серця. Значення показників скоротливої активності були найбільш низькими на 60—120 хвилинах: ICM та dp/dt_{max} знизилися на $11,3 \pm 5,36$ та $40,9\% \pm 6,93\%$ відповідно.

Введення таблеток фенігідину зумовило більш пізнє та набагато менш виражене зниження dp/dt_{max} : максимальне зниження значення цього показника в «лікованих» тварин наприкінці першої години було

не більш за $10,78 \% \pm 3,51 \%$, що майже в 4 рази нижче аналогічного значення цього показника у тварин контрольної групи. Розбіжність значень $dp/dt_{\max}$ у тварин двох груп вірогідні. Однак відміну другого, менш залежного від перед- та післянавантаження показника — ICM, не можна вважати статистично вірогідною порівняно з таким контрольної групи (мал. 2).

Більш показні вірогідні ($P < 0,05$) зміни максимального значення p , котрі в групі собак, лікованих фенігідіном, були незначними (найбільше зниження p не перевищувало $4,39 \% \pm 3,44 \%$), тоді як максимальне падіння у тварин контрольної групи складало на 2-й годині



Мал. 1. Відносна (% вихідного значення) зміна показників гемодинаміки у тварин контрольної (1) та дослідної (2) груп у гострий період інфаркту міокарда під впливом перорального введення фенігідіну: а — систолічний артеріальний тиск, б — діастолічний артеріальний тиск, в — хвилинний об'єм кровотоку, г — загальний периферичний судинний опір. Крпкою позначена вірогідність значень показників контрольної групи по відношенню до вихідних, зірочкою — вірогідність значень показників дослідної групи по відношенню до таких контрольної.

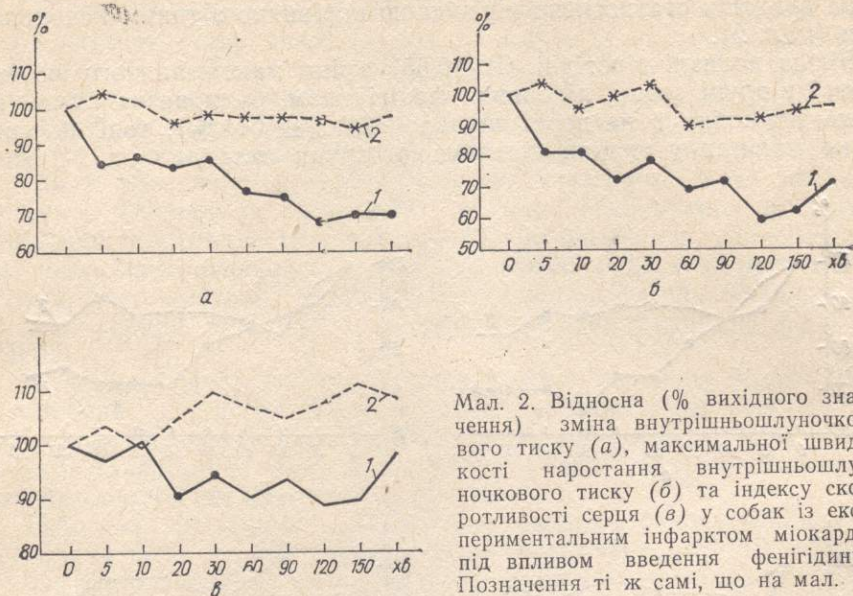
$32 \% \pm 6,71 \%$ (див. мал. 2). Таке суттєве пригнічення скоротливості серця у тварин контрольної групи і зумовило, ймовірно, спад його нагнітальної функції, який спостерігався з перших хвилин. Так, вже на 5-й хвилині (див. мал. 1) ХОК складав $78,73 \% \pm 6,57 \%$ початкового, на кінець 2-ї години не перевищував $64,93 \% \pm 9,18 \%$ ($P < 0,05$). В дослідній групі можна казати про практичну відсутність коливань ХОК, оскільки його зміни були дуже незначні (zareestrovano зниження не більш ніж на $7,5 \% \pm 4,23 \%$).

Після введення фенігідіну спостерігалася тенденція до зменшення опору периферичних судин — зміни ЗПОС в основній групі приймали характер вірогідного його зниження порівняно із змінами в контрольній на 10-й та 30-й хвилині і складали $11,9 \pm 2,16$ та $11,5 \% \pm 7,51 \%$ вихідного значення відповідно (див. мал. 1).

Аналізуючи стан КК, звернемо увагу на зниження його об'ємної швидкості в перші 5 хв після оклюзії. Враховуючи методичну складність накладення манжеткового датчика на коронарну артерію і достатню кількість публікацій по цьому питанню, реєстрацію КК проводили лише в дослідній групі та отримані результати в подальшому інтерпретували відповідно до даних літератури.

Після вже згаданого короткочасного зниження об'ємної швидкості КК, спричиненого перев'язкою відгалуження коронарної артерії,

ми спостерігали досить чітко виражене й тривале статистично вірогідне зростання КК паралельно з падінням КО (мал. 3). Максимально КК зростав на 30-й хвилині ($35,96\% \pm 11,90\%$ вихідного), перевищуючи в кінці експерименту вихідне значення на $13,8\% \pm 9,49\%$. Макси-



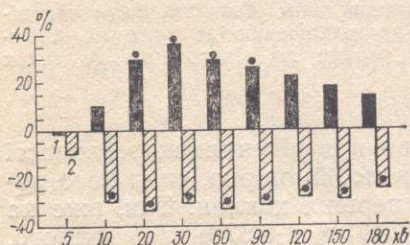
Мал. 2. Відносна (% вихідного значення) зміна внутрішньолуночкового тиску (а), максимальної швидкості наростання внутрішньолуночкового тиску (б) та індексу скоротливості серця (в) у собак із експериментальним інфарктом міокарда під впливом введення фенігідину. Позначення ті ж самі, що на мал. 1.

мальне зниження тонуусу вінцевих судин, котре складало $33,6\% \pm 1,03\%$, відмічалось на 20-й хвилині; надалі КО утримувався приблизно на вказаному рівні до кінця експерименту (див. мал. 3).

Обговорення

Загальновідома здатність блокаторів входу Ca^{2+} впливати безпосередньо на міокард, проявляючи негативну пряму хронотропну та іотропну дію, яка супроводжується зменшенням серцевого викиду [15].

В цілісному організмі, проте, більшість Ca^{2+} -блокаторів не тільки не пригнічують, але й суттєво поліпшують су-



Мал. 3. Динаміка (Δ, % вихідного значення) коронарного кровотоку (1) та загального коронарного опору (2) у собак в гострий період інфаркту міокарда під впливом введення фенігідину. Крапкою позначена вірогідність відмінностей ($P < 0,05$).

марну скоротливу функцію лівого шлуночка внаслідок домінуючого їх впливу на перед- й після навантаження [13, 14] та за рахунок рефлекторного зросту симпатичної активності [14]. Подібний ефект спостерігається при звичайній і зниженій скоротливості міокарда. Отримані нами результати свідчать також про те, що застосування фенігідину за умов гострої коронарної недостатності не призводить до подальшого погіршення розладу гемо- й кардіодинамики, а, навпаки, сприяє нормалізації контрактильної активності міокарда та показників системного кровообігу, запобігаючи їх падінню нижче небезпечного рівня. Істотно менше зниження значень показників іотропної активності в основній групі проходило на фоні вагомого зменшення периферичного опору судин, тоді як в контрольній групі спостерігалось протилежне явище. Логічним висновком із сказаного є те, що поліпшення скоротливої функції серця пов'язано в першу чергу із падінням під впливом фенігідину ЗПОС (патологічне зростання котрого супроводжувало формування ін-

фаркту) і, як наслідок цього, оптимізацією роботи серця за рахунок зниження «навантаження на виході». Очевидно, зниження післянавантаження не є єдиним механізмом дії фенігідину в подібній ситуації. Препарату, як типовому представникові класу АК належать, вірогідно, й найбільш типові їх властивості, зокрема, вищезгадані здатності зменшувати розміри зони некрозу інфаркту, знижувати потребу міокарда в кисні, впливати на місткість венозних басейнів. Суттєвим моментом є також зростання під впливом фенігідину КК в неушкоджених артеріях, що сприяє колатеральному кровозабезпеченню ішемізованої ділянки. Маємо також достатню кількість даних літератури, які свідчать про зниження при інфаркті міокарда вільного кровотоку внаслідок вторинного спазму коронарних артерій в ділянках міокарда, не пов'язаних безпосередньо з руслом закупореної судини [7]. В наших експериментах падіння КК спостерігалось лише в перші хвилини після перев'язки, а потім КК починав зростати. Зумовлений пероральним введенням таблеток фенігідину коронаролітичний ефект у тварин проявлявся в швидкому та значному зрості об'ємної швидкості КК паралельно з падінням загального КО (див. мал. 3), був достатньо стабільним і тривалим та утримувався до 3 год. Подібні зміни вільного кровотоку при корекції останнього аналогами ніфедіпіну можна вважати типовими для будь-яких способів коронарної окклюзії [16]. За умов динамічного коронарного стенозу вплив ніфедіпіну на КК аналогічний такому в наших експериментах — автори спостерігали значний приріст вільного кровотоку (15—40 %) та зниження опору судин зони стенозу при внутрішньовенному введенні препарату.

В цілому одержані результати свідчать про позитивний вплив лікувальної форми фенігідину, яку вивчали, на скоротливу функцію міокарда та порушений коронарний кровоток, що в підсумку забезпечує високу міру функціонального захисту серцево-судинної системи при гострих ішемічних пошкодженнях серця.

N. A. Mokhort, N. N. Seredinskaya, M. Yu. Titov

INFLUENCE OF NEW PHARMACEUTICAL FORM OF FENIGIDINE ON THE CORONARY BLOOD FLOW AND LEFT VENTRICULAR CONTRACTILITY IN DOGS IN ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION

The experiments on dogs with acute myocardial infarction have revealed that fenigidine, a new pharmaceutical form of calcium antagonist, does not provoke a deterioration of the left ventricular function, but normalizes it. The coronary blood flow greatly increases under the influence of remedy (more than 3 hours).

Institute of Pharmacology and Toxicology,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вахляев В. Д., Учайкина Л. В. Влияние верапамила на гемодинамику, коронарный кровоток и зону повреждения при остром инфаркте миокарда / Обмен кальция в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы: Тез. докл.— Томск, 1988.— Ч. 1.— С. 54—55.
2. Головин В. Д., Гусаков В. М., Гацура В. В. Действие обзидана и изоптина на показатели перекисного свободнорадикального окисления липидов ишемизированного миокарда // Фармакология и токсикология.— 1988.— № 2.— С. 56—59.
3. Грацианский Н. А. Антиангинальный эффект дилтиазема у больных со стабильной стенокардией напряжения и вазоспастической стенокардией в сравнении с влиянием нифедипина // Кардиология.— 1990.— № 2.— С. 29—31.
4. Денисюк В. И., Белокопная Н. С. Влияние финоптина в оптимально подобранных дозах на различные звенья системы кровообращения при сердечной недостаточности у больных ИБС // Там же.— № 7.— С. 72—74.
5. Кукес В. Г., Стародубцев А. К., Румянцев А. С. Сравнительное клинико-фармакологическое изучение антиангинальной эффективности форидона, нифедипина, верапамила и пропранолола // Эксперим. и клин. фармакотерапия. Латв. ин-т органич. синтеза.— 1989.— Вып. 18.— С. 71—79.