

## **ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА, АМИОДАРОНА И ВЕРАПАМИЛА НА НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА**

**А.Х. Каде, А.Ю. Туровая, П.А. Галенко-Ярошевский, А.В. Уваров,  
Е.А. Губарева, Е.И. Романова**

*Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, [akh\\_kade@mail.ru](mailto:akh_kade@mail.ru)*

Изучение центральных свойств у антиаритмиков II, III и IV классов — пропранолола, амиодарона и верапамила показало, что при в/в введении с последующей электростимуляцией симпатоактивирующего центра продолговатого мозга кошек наиболее значимый превентивный эффект проявлял амиодарон, а при химической стимуляции — пропранолол и верапамил. При локальном введении препаратов в симпатоактивирующий центр с последующей электростимуляцией самым выраженным действием обладал пропранолол, а при химической стимуляции — амиодарон. На основании анализа купирующих эффектов при в/в введении препаратов выявлено, что пропранолол и верапамил полностью устраняют вызванную электростимуляцией тахикардию. Аналогичный эффект пропранолола наблюдался и на фоне химической стимуляции. При локальном введении на фоне электростимуляции и химической стимуляции максимальное действие отмечено у амиодарона. Все исследуемые препараты повышали содержание тормозных нейроаминокислот (глицина и ГАМК), а верапамил интенсивно подавлял синтез возбуждающих нейроаминокислот (аспартата и глутамата).

**Ключевые слова:** пропранолол, амиодарон, верапамил, центральные тахиаритмии, симпатоактивирующий центр, нейроаминокислоты.

## **THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL, AMIODARONE AND VERAPAMIL ON THE CENTRAL CARDIAC RHYTHM DYSFUNCTIONS**

**A.H. Kade, A.U. Turovaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.V. Uvarov,  
E.A. Gubareva, E.I. Romanova**

*Kuban state medical university, Krasnodar, [akh\\_kade@mail.ru](mailto:akh_kade@mail.ru)*

The studying of central properties of II, III and IV classes antiarrhythmics — propranolol, amiodarone and verapamil showed, that by the intravenous introduction with followed electrical stimulation of medulla oblongata's sympathoactivating center in cats, the most significant preventive effect demonstrated amiodarone, but by the chemical stimulation — propranolol and verapamil. By the local introduction of drugs in the sympathoactivating center with followed electrical stimulation the most pronounced effect possessed propranolol, and by the chemical stimulation — amiodarone. The studying of arresting effects by the intravenous introduction of drugs demonstrated that propranolol and verapamil completely eliminate the electrical stimulation-induced tachycardia. Similar effect by the intravenous introduction of propranolol was observed by chemical stimulation. By the local introduction on electric and chemical

**stimulation, maximum effect was marked by amiodarone. All of the studied drugs enhanced the content of inhibitory neurotransmitters (glycine and GABA), but verapamil intensively inhibited the synthesis of excitatory neurotransmitters (aspartate and glutamate).**

**Keywords: propranolol, amiodarone, verapamil, central tachyarrhythmias, sympathoactivating center, neurotransmitters.**

В последние годы в клинической практике наблюдается тенденция к увеличению числа случаев нарушений сердечного ритма центрального генеза [3], что ставит перед исследователями задачу выбора адекватной патогенетической терапии этой патологии. Для ее решения необходимо выявление центральных симпатингибирующих эффектов у антиаритмиков различных классов. Проведенные ранее исследования показали, что из представителей пяти групп противоаритмических средств по классификации Vaughan-Williams [8]: новокаинамида (IA), лидокаина (IB), пропранолола (II), амиодарона (III) и верапамила (IV), наиболее выраженным действием при нарушениях ритма центрального генеза обладают пропранолол, амиодарон и верапамил [1,4]. Вышеизложенное явилось причиной более детального и углубленного изучения их центральных противоаритмических эффектов.

#### **Методика исследования**

Центральную тахикардию у кошек моделировали путем локального раздражения симпатизирующих нейрональных групп вентролатерального отдела продолговатого мозга (ВЛПМ), расположенных справа на 4,0 мм роstralнее и 4,0 мм латеральнее средней линии на глубине 1,0-2,0 мм от вентральной поверхности [2]. В условиях данной модели использовали два вида стимуляции: электрическую (ЭС), менее специфическую, поскольку электрическое раздражение активирует не только тела нейронов, но и их отростки, локализованные в этой зоне, и более специфическую — химическую (ХС), воспроизводимую микроинъекциями L-глутамата, так как данная нейромедиаторная кислота активирует толь-

ко клеточные тела. Используя предложенную модель центральной тахикардии, были исследованы превентивный и купирующий эффекты препаратов при их внутривенном и локальном введении.

Внутривенно антиаритмики вводили в следующих дозах: пропранолол — 0,5 мг/кг, амиодарон — 10 мг/кг, верапамил — 0,25 мг/кг. Локальные микроинъекции препаратов осуществляли в область локализации нейрональных структур ВЛПМ, расположенных справа на 4,0 мм роstralнее и 4,0 мм латеральнее средней линии на глубине 1,0–2,0 мм от вентральной поверхности в дозах, составляющих 1% от вводимых внутривенно. В этих же дозах пропранолол, амиодарон и верапамил вводились локально при определении содержания нейромедиаторных аминокислот. Концентрацию нейромедиаторных аминокислот в гомогенате области ВЛПМ определяли спектрофлуориметрически [5,6]. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием t критерия Стьюдента.

#### **Результаты исследования**

Установлено, что ЭС симпатизирующих нейрональных групп ВЛПМ приводила к увеличению ЧСС на 20–25% относительно фоновых величин [4].

Превентивное (за 5 мин до стимуляции) в/в введение амиодарона нивелировало индуцированное последующей ЭС увеличение ЧСС на 94% относительно контрольных показателей. В аналогичных условиях опыта эффект пропранолола составлял 86%, а верапамила — 60% соответственно (рис. 1А). При в/в введении в условиях ХС наиболее выраженным центральным симпатингиби-

рующим действием обладали пропранолол и верапамил, урежая ЧСС на 91 и 91% соответственно. Амiodарон также оказывал значимый эффект, лимитируя нарастание ЧСС на 83% (рис. 1А).

Изучение превентивных хронотропных эффектов препаратов при их локальном введении в симпатoadтивирующий центр ВЛПМ с его последующей ЭС показало, что пропранолол, верапамил, амiodарон лимитировали нарастание ЧСС на 91, 73, 71% соответственно (рис. 2А). В условиях ХС максимальная противоритмическая активность выявлена у амiodарона и верапамила (86 и 78% соответствен-

но), а минимальная — у пропранолола — 36% (рис. 2А). Низкая эффективность пропранолола в условиях ХС глутаматом (при значительной в условиях ЭС) может быть связана с особенностями его механизма действия. Согласно данным Okuda et al. [7], центральные эффекты пропранолола обусловлены его способностью ингибировать синтез эндогенного глутамата в симпатoadтивирующих нейронах ВЛПМ, что может являться причиной его недостаточной активности при введении экзогенного глутамата.

Исследование купирующих эффектов антиаритмиков при в/в введении на фоне ЭС по-

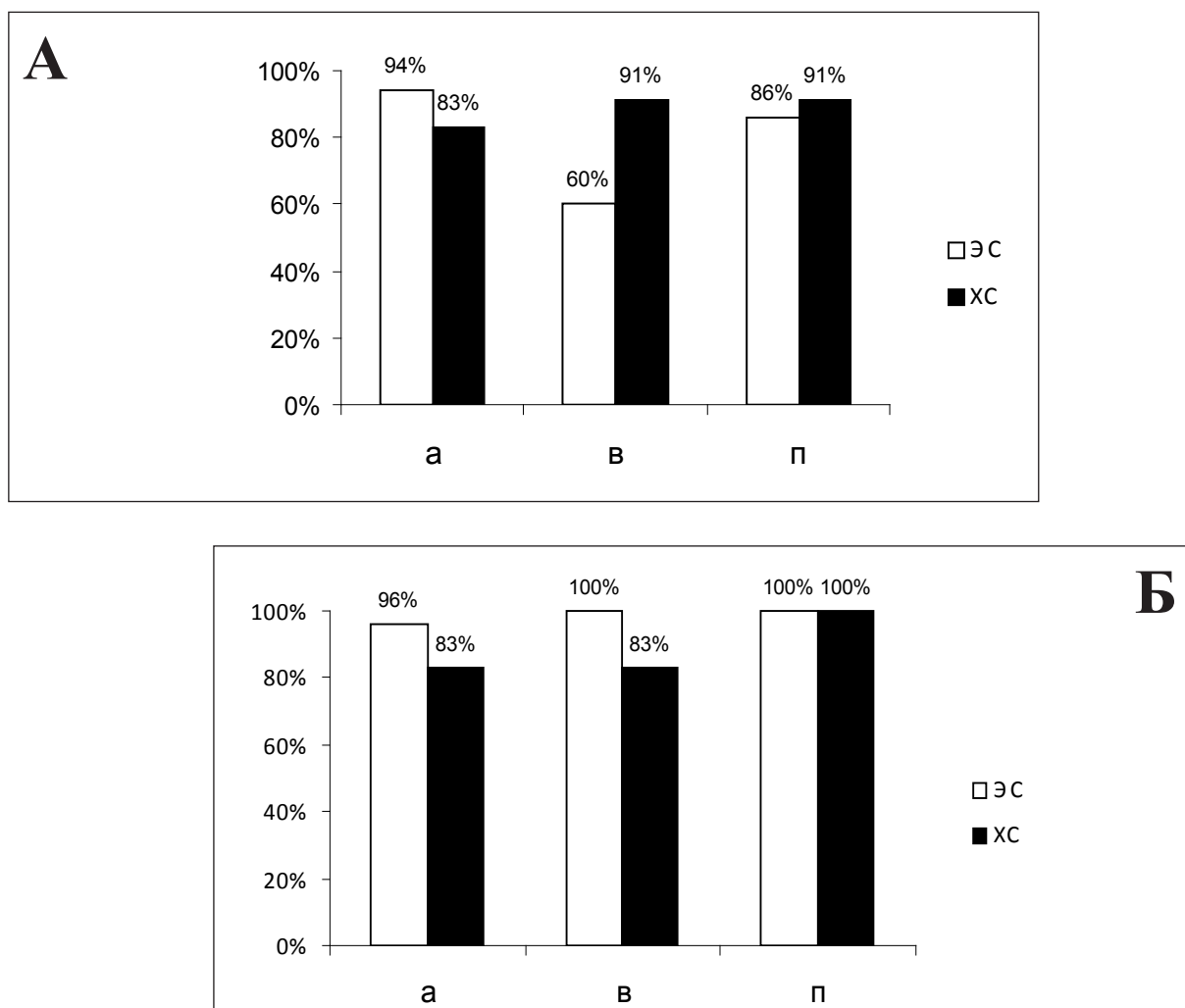


Рис.1. Превентивные (А) и купирующие (Б) эффекты амiodарона (а), верапамила (в) и пропранолола (п) при их внутривенном введении в условиях электрической (ЭС) и химической (ХС) стимуляции симпатoadтивирующего центра. Здесь и на рис.2 по оси ординат — уменьшение ЧСС под влиянием препаратов, % по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )

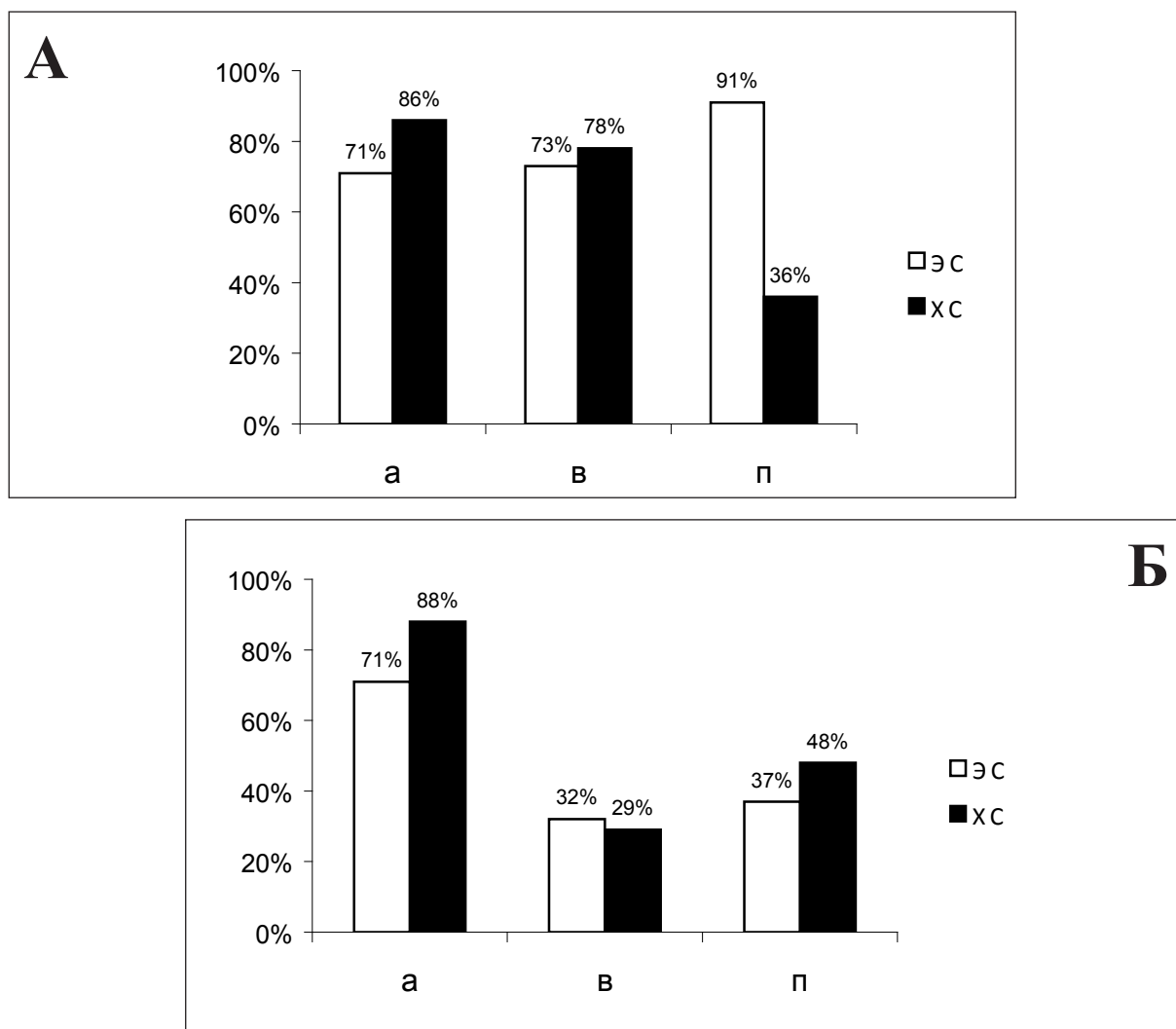


Рис.2. Превентивные (А) и купирующие (Б) эффекты амиодарона (а), верапамила (в) и пропранолола (п) при их локальном введении в условиях электрической (ЭС) и химической (ХС) стимуляции симпатoadтивирующего центра

казало, что максимальным действием (100% и более) на первой минуте после введения обладали пропранолол и верапамил (рис. 1Б). При ХС наиболее выраженный купирующий эффект на первой минуте после введения отмечался у пропранолола (100%). Противоаритмическое действие амиодарона и верапамила было несколько слабее (83 и 83% соответственно) (рис. 1Б).

При локальном введении антиаритмиков на фоне ЭС эффективность амиодарона составила 71%, пропранолола — 37%, верапамила — 32% (рис. 2Б). На фоне ХС наиболее значимое купирующее действие (88%) оказы-

вал амиодарон. Далее по мере убывания активности следовали пропранолол (48%) и верапамил (29%) (рис. 2Б).

В большинстве случаев купирование синусовой тахикардии исследуемыми антиаритмиками было связано с их способностью вызывать брадикардию, при этом, несмотря на сохраняющуюся реакцию сердца на последующую стимуляцию, частота сердечных сокращений не достигала исходных величин.

Изучение влияния препаратов на содержание нейроактивных аминокислот в области ВЛПМ кошек показало, что пропранолол и амиодарон увеличивали содержание аспар-

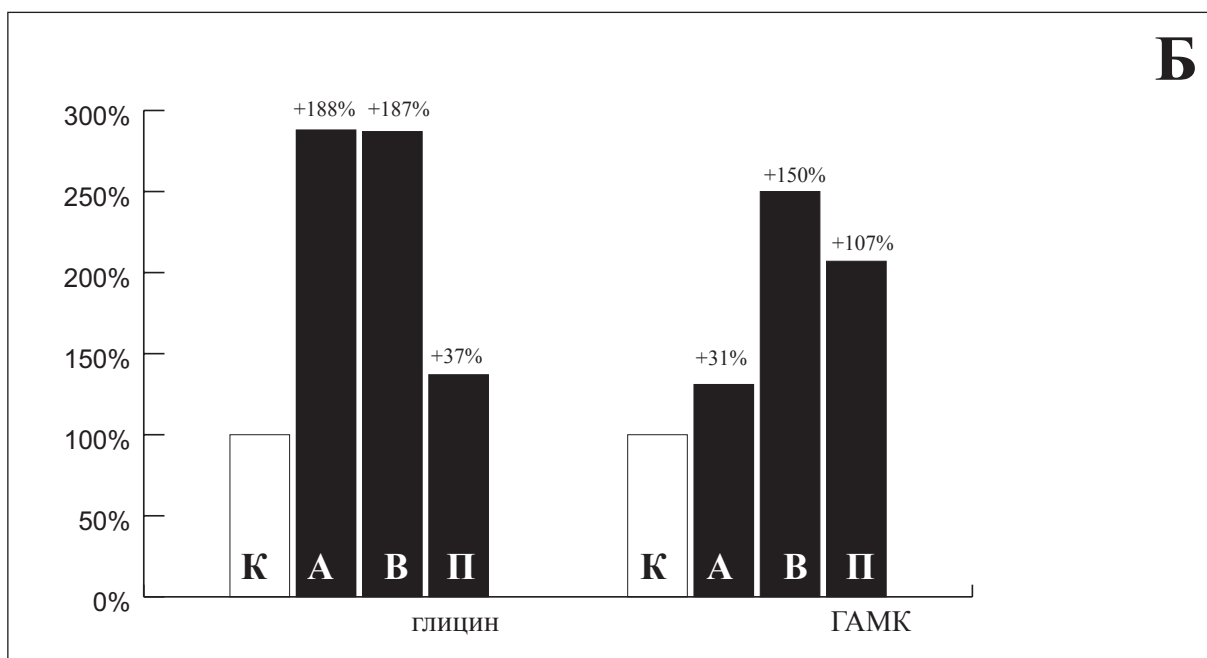
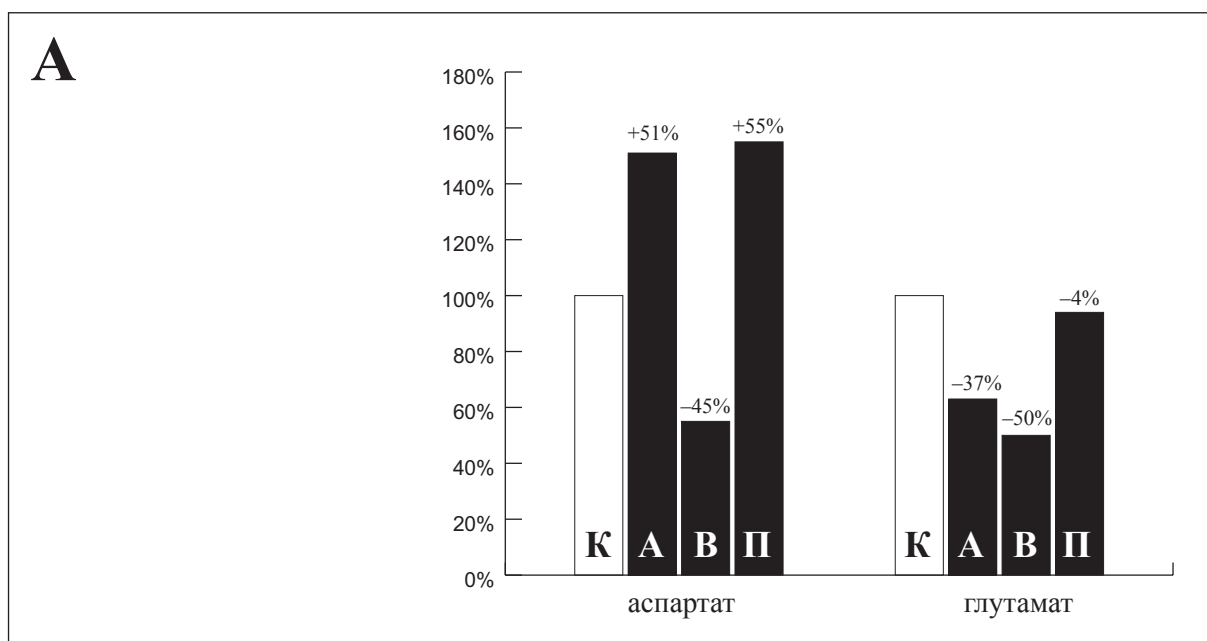


Рис. 3. Влияние амиодарона (а), верапамила (в) и пропранолола (п) на содержание активирующих (А) и тормозных (Б) нейроаминокислот в вентролатеральной области продолговатого мозга; к — контроль ( $p < 0.05$ )

тата на 55% и 51% соответственно. При этом пропранолол практически не влиял на содержание глутамата, а амиодарон снижал его концентрацию на 37% по отношению к контрольным величинам. Верапамил снижал содержание возбуждающих аминокислот — аспартата и глутамата — на 45 и 50% соответственно (рис. 3А).

Все исследуемые антиаритмики усиливали выработку тормозных нейроаминокислот в области симпатoadтивирующего центра ВЛПМ. Пропранолол больше влиял на ГАМК, повышая ее содержание на 107%, а амиодарон — на глицин, увеличивая его концентрацию на 188%. Верапамил значительно увеличивал содержание обеих тормозных аминокислот:

ГАМК — на 150% и глицина — на 187% (рис. 3Б). При этом во всех случаях имело место смещение соотношения между возбуждающими и тормозными аминокислотами в сторону последних.

### Выводы

Установлено, что пропранолол, амиодарон и верапамил обладают (в той или иной степени) способностью оказывать депримирующее влияние на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма, действуя на симпатизирующий центр и/или изменяя соотношение возбуждающих и тормозных аминокислот в области ВЛПМ. При этом более выраженное действие в отношении симпатизирующего центра выявлено у пропранолола и амиодарона, тогда как эффекты верапамила в большей степени связаны с подавлением выработки возбуждающих и увеличением содержания тормозных нейроаминокислот в области ВЛПМ. 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.

### Список литературы

1. Галенко-Ярошевский П.А., Шейх-Заде Ю.Р., Каде А. Х. и др. Сравнительная противоаритмическая активность некоторых антиаритмиков и нейротропных препаратов при аритмиях центрального и периферического генеза // Бюл. exper. биол. — 2001. — Приложение 2. — С. 85–88.

2. Каде А.Х., Турова А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А. Экспериментальное моде-

лирование центральной тахикардии путем стимуляции симпатизирующих нейронов вентролатерального отдела продолговатого мозга у кошек // Бюл. exper. биол. — 2001. — Приложение 2. — С. 153–157.

3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника и лечение): Руководство для врачей. — СПб., 1992.

4. Турова А.Ю., Каде А.Х., Галенко-Ярошевский П.А. и др. Влияние некоторых антиаритмиков на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма у кошек // Бюл. exper. биол. — 2001. — Приложение 2. — С. 89–93.

5. Турова А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х. и др. Состояние симпатико-адреналовой системы и соотношения нейроактивных аминокислот в продолговатом мозге крыс под влиянием неселективных В-адреноблокаторов // Бюл. exper. биол. — 2005. — Т. 139, № 6. — С. 632–634.

6. Турова А.Ю., Уваров А.В., Кигурадзе М.И. и др. Влияние верапамила и амиодарона на состояние симпатико-адреналовой системы и соотношение возбуждающих и тормозных аминокислот в продолговатом мозге крыс // Бюл. exper. биол. — 2005. — Т.139, №5. — С. 525–527.

7. Okuda N., Kohara K., Mikami H. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1999. — N26(3). — P. 220–224.

8. Vaughan-Williams E.M., Dennis P.D., Garnham C. // Cardiovasc. Res. — 1986. — Vol. 20. — P. 528–535.