

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## О ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОМ И АНТИАРИТМИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ПРЕПАРАТА ЕЗАФОСФИНА

И. Б. Цорин, Г. Г. Чичканов<sup>1</sup>

В опытах на наркотизированных кошках в условиях 40-минутной окклюзии и 60-минутной реперфузии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии показано, что езафосфина (фруктозо-1,6-дифосфат), поддерживает насосную функцию сердца на более высоком уровне. На модели фибрилляции желудочков у наркотизированных крыс езафосфина обладает выраженным противофибрилляторным и антиаритмическим действием.

**Ключевые слова:** езафосфина, ишемия миокарда, аритмии, фибрилляции желудочков

### ВВЕДЕНИЕ

Вещества, уменьшающие потребность миокарда в кислороде за счет оптимизации энергетического обмена и получившие название антигипоксантов, давно привлекают внимание исследователей, занимающихся поиском лекарственных средств, предназначенных для лечения больных ИБС. Одним из возможных путей воздействия на энергетический обмен является применение метаболитов цикла Кребса и гликолиза, переносчиков электронов в электронтранспортной цепи. Именно таким метаболитом является фруктозо-1,6-дифосфат, который является продуктом лимитирующей стадии гликолиза. Это вещество оказывает выраженное противоишемическое действие. Оно улучшает сократительную функцию ишемизированного миокарда, уменьшает подъем сегмента ST на ЭКГ, в значительной мере предупреждает снижение уровня АТФ и креатинфосфата, обладает мембраностабилизирующим и антиаритмическим эффектами [10, 12 – 15]. На основе фруктозо-1,6-дифосфата фирма “Biomedica Foscam” (Италия) создала препарат Езафосфина, который был предложен для лечения больных ИБС. В статье изучено антиишемическое и противофибрилляторное действия препарата.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения влияния езафосфины на насосную и сократительную функции сердца в условиях окклюзии и реперфузии коронарной артерии проводили эксперименты на наркотизированных (уретан 600 мг/кг и  $\alpha$ -хлоролоза 40 мг/кг, внутривенно) кошках массой 3 – 4,5 кг в условиях открытой грудной клетки и искусственного дыхания. Специальным зажимом производили окклюзию передней нисходящей ветви левой

коронарной артерии в средней ее трети в течение 40 мин с последующей 60-минутной реперфузией. Оценку гемодинамики и деятельности сердца осуществляли с помощью электромагнитного измерителя потока крови MFV-1200 фирмы “Nihon Kohden”, регистрируя фазовую кривую скорости кровотока в восходящей части дуги аорты. Рассчитывали следующие показатели: частоту сердечных сокращений, систолический и сердечный выбросы, среднее ускорение кровотока в аорте, по которому судили о сократительной функции сердца. Артериальное давление измеряли в левой сонной артерии с помощью электроманометра. Езафосфину вводили внутривенно в дозе 250 мг/кг болюсом сразу после начала окклюзии и далее капельно: 1,25 мг/кг/мин в течение 40 мин. В контрольной серии экспериментов животным вводили физиологический раствор. Всего проведено 2 серии экспериментов (по 10 – 12 животных в каждой).

Графическую регистрацию осуществляли с помощью прибора “Мингограф-81”.

Антиаритмическое и противофибрилляторное действие езафосфины изучали в опытах на наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг, внутривенно) крысах-самцах массой 180 – 240 г в условиях открытой грудной клетки и искусственного дыхания. У животных с помощью специального приспособления вызывали окклюзию левой коронарной артерии в 1 – 2 мм от ее начала. Через 7 мин производили реперфузию. Именно в этот период возникает наибольшее количество (70 – 100 %) фибрилляций желудочков [11]. ЭКГ во II стандартном отведении регистрировали с помощью прибора Мингограф-81. Подсчитывали количество случаев фибрилляций желудочков во время окклюзии и реперфузии коронарной артерии, количество опасных для жизни аритмий (фибрилляции желудочков + пароксизмальные желудочковые тахикардии), общее количество аритмий.

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии кровообращения (руководитель — проф. Н. В. Каверина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Зукосова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Препарат вводили внутривенно в дозе 250 мг/кг. В контрольной серии опытов вводили эквивалентный объем физиологического раствора (1 мл/кг). Всего было проведено 2 серии экспериментов на 54 крысах.

С целью определения тяжести аритмического процесса проводили бальное шкалирование выборок: отсутствие аритмий — 0 баллов; экстрасистолия — 1 балл; пароксизмальная желудочковая тахикардия — 2 балла; фибрилляция желудочков, возникшая во время реперфузии — 3 балла; фибрилляция, возникшая во время окклюзии венечного сосуда — 4 балла.

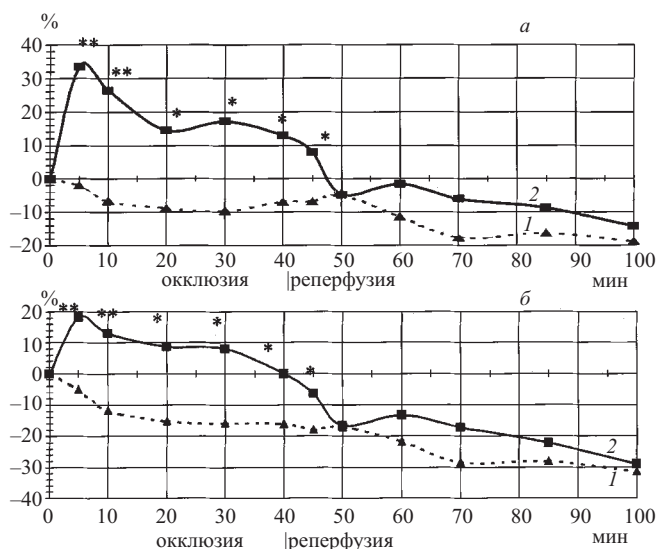
Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, метода точной вероятности Фишера и метода Вилкоксона для несвязанных выборок, критерии односторонние [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты показали, что 40-минутная окклюзия коронарной артерии вызывает выраженное уменьшение систолического и сердечного выбросов, среднего ускорения кровотока в аорте, что свидетельствует об угнетении сократительной функции сердца. Реперфузия длительностью 60 мин не вызывает восстановления этих показателей, наоборот угнетение нарастает. Введенный в этих условиях препарат в первые 10 мин после начала окклюзии коронарной артерии, по сравнению с контрольной серией экспериментов, статистически значительно уменьшает частоту сердечных сокращений, при этом среднее артериальное давление практически не изменяется. Езафосфина поддерживает на значительно более высоком уровне, по сравнению с контролем, систолический и сердечный выбросы в течение 40 мин окклюзии и первых 5 мин реперфузии венечной артерии. Затем эти показатели снижаются до контрольного уровня (рисунок). Среднее ускорение кровотока в аорте у животных, получавших езафосфину, также находилось на более высоком уровне, однако эти различия были статистически незначимы.

Таким образом, езафосфина в условиях 40-минутной окклюзии и последующей 60-минутной реперфузии коронарной артерии поддерживает систолический и сердечный выбросы на более высоком уровне, по сравнению с контролем. При этом действие препарата продолжается в течение всего введения (капельно 40 мин) и заканчивается через 5 мин после окончания инфузии. Как показали наши более ранние исследования, сходным действием обладают многие препараты, защищающие миокард от ишемического повреждения: антигипоксанты — пирасетам, лития оксидбутират, глио-6; антагонисты кальция — верапамил, дилтиазем, нимодипин; препараты, влияющие на равновесие в системе простаглицлин-тромбоксан — вазоциклин (простаглицлин) и другие [4, 6, 8, 9].

Как было показано на изолированном сердце кролика [15], подвергнутом глобальной ишемии, фруктозо-1,6-дифосфат обладает заметным антиаритмиче-



Влияние препарата езафосфина (250 мг/кг + 1,25 мг/кг/мин внутривенно) на систолический (а) и сердечный (б) выбросы в условиях 40-минутной окклюзии и последующей 60-минутной реперфузии коронарной артерии у наркотизированных кошек.

По оси ординат — изменение показателей, %; по оси абсцисс — время окклюзии и реперфузии, мин. 1 — контроль; 2 — опыты с препаратом. \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$  — по отношению к контролю.

ским действием. Представляло несомненный интерес изучить противофибрилляторный эффект езафосфины на модели *in vivo*. Для этой цели была использована модель фибрилляции желудочков у наркотизированных крыс, разработанная [11], которые показали, что 7-минутная окклюзия и последующая реперфузия коронарной артерии вызывают у животных фибрилляцию желудочков в 68 – 100 % случаев, а такие препараты как дефибротид и простаглицлин, уменьшали количество фибрилляций на данной модели. Используя приведенную модель нарушения сердечного ритма, в своих ранних работах мы показали, что выраженным противофибрилляторным эффектом обладают такие известные препараты как верапамил, этагизин, боннекор, нибентан, затебрадин. На данной модели значительным противофибрилляторным действием обладают также разработанные в последние годы в ГУ НИИ фармакологии РАМН оригинальные антиаритмические препараты кардиоциклин и брадизол, относящиеся к III и V классам антиаритмического действия соответственно [2 – 5, 7].

Опыты по изучению противофибрилляторного действия езафосфины показали, что, если в контрольной серии аритмии различной степени тяжести наблюдались в 100 % случаев, и при этом фибрилляции желудочков возникали у 21 крысы из 33 (63,6 %), а опасные для жизни аритмии — у 30 (90,9 %) животных, то езафосфина в этих условиях значительно уменьшал количество животных с фибрилляциями желудочков и опасными для жизни аритмиями. Общее количество крыс с нарушениями ритма также имело тенденцию к уменьшению. Препарат уменьшал тяжесть аритмиче-

**Противофибрилляторный и антиаритмический эффекты эзафосфины (250 мг/кг внутривенно) в условиях 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у наркотизированных крыс**

Вещество	Количество крыс				Тяжесть аритмий, средний бал
	с фибрилляциями желудочков	с опасными для жизни аритмиями	с аритмиями	без аритмий	
Контроль (33)	21	30	33	0	2,82
Эзафосфина, 250 мг/кг (21)	6 <i>p</i> = 0,020	14 <i>p</i> = 0,031	18 <i>p</i> = 0,054	3	2,26 <i>p</i> ≤ 0,01

**Примечание.** *p* — по отношению к контролю. В скобках — количество животных в серии.

ского процесса, оцениваемого с помощью бального шкалирования (таблица). Можно предположить, что выраженное антиаритмическое и противофибрилляторное действие эзафосфины связано с ее мембранно-стабилизирующим эффектом.

Таким образом, эзафосфина, созданная на основе фруктозо-1,6-дифосфата, в условиях ишемического повреждения миокарда поддерживает насосную функцию сердца на более высоком уровне и обладает выраженным антиаритмическим и противофибрилляторным действием. Эти данные дают возможность полагать, что эзафосфина может оказаться полезной при лечении больных ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. Препарат эзафосфина, созданный на основе фруктозо-1,6-дифосфата, в условиях ишемии миокарда, вызванной окклюзией коронарной артерии у наркотизированных кошек, поддерживает на более высоком уровне насосную функцию сердца.

2. Эзафосфина на модели фибрилляции желудочков у наркотизированных крыс обладает выраженной антиаритмической и противофибрилляторной активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1999).

- Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. Ю. Кирсанова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(6), 22 – 23 (2000).
- Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. Ю. Кирсанова, *Вестн. аритмол.*, № 22, 62 – 64 (2001).
- И. Б. Цорин, *Дис. докт. биол. наук*, Москва (1997).
- Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, *Новые лекарства*, № 6, 20 – 24 (2003).
- Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. В. Казанова, Е. Ю. Чиркова, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(3), 24 – 27 (1991).
- Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. Ю. Кирсанова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(5), 35 – 39 (1997).
- Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Е. Ю. Чиркова, Д. М. Ломтадзе, *Фармакол. и токсикол.*, **53**(2), 31 – 34 (1990).
- Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Е. Ю. Чиркова, Д. М. Ломтадзе, *Итоги науки и техники. Серия — Фармакология и химиотерапевтические средства*, т. 27, Москва (1991), сс. 39 – 59.
- I. Galzigna, *Recensione.*, **8**, 10 (1993).
- T. Krzeminski, J. Grzyb, A. Kurcok, et al., *Pol. J. Pharmacol. and Pharm.*, **44** (Suppl.), 169 – 170 (1992).
- A. K. Markov, *Am. Heart J.*, **100**(5), 339 – 346 (1980).
- A. K. Markov, M. A. Brumley, A. Figueroa, et al., *Am. Heart J.*, **133**(5), 541 – 549 (1997).
- A. K. Markov, T. S. Rayburn, D. S. Talton, et al., *Transplantation.*, **74**(11), 1651 – 1654 (2002).
- M. Merli, G. Bergui, C. Cattani, et al., *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.*, **11**(2), 175 – 182 (1989).

Поступила 23.01.04.

## ANTIISCHEMIC AND ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF ESAFOSFINA

I. B. Tsorin and G. G. Chichkanov

Laboratory of Circulation System Pharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Esafosfina, a new preparation based on fructose 1,6-diphosphate, supported the pumping ability of the heart in experiments with a 40-min occlusion followed by 60-min reperfusion of the anterior descending branch of the left coronary artery in anesthetized cats. Esafosfina also exhibited a pronounced antifibrillatory and antiarrhythmic action in anesthetized rats with ventricular fibrillation model.