

## ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕКТИВНОГО АНКСИОЛИТИКА АФОБАЗОЛА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

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

В опытах на наркотизированных крысах показано, что афобазол вызывает небольшую брадикардию и практически не влияет на показатели гемодинамики и деятельности сердца: артериальное давление, систолический и сердечный выброс, среднее ускорение кровотока в аорте. Препарат уменьшает частоту возникновения фибрилляций желудочков во время 7-минутной окклюзии и последующей 3-минутной реперфузии левой коронарной артерии. Афобазол при введении в течение 21 дня в условиях экспериментального инфаркта миокарда у крыс не влияет на насосную и сократительную функции сердца. Препарат нормализует подавленную при инфаркте миокарда реакцию среднего ускорения кровотока в аорте на нагрузку объемом, т.е. повышает адаптационные способности сердечной мышцы.

**Ключевые слова:** афобазол, фибрилляции желудочков, инфаркт миокарда

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы психотропные средства (анксиолитики, антидепрессанты) нашли широкое применение в кардиологической практике. В наших предыдущих исследованиях было изучено влияние анксиолитиков бензодиазепинового ряда (диазепам, хлордиазепоксид), а также трициклического антидепрессанта имипрамина на системное артериальное давление, сократительную функцию миокарда, коронарное кровообращение и перераспределение кровотока в ишемизированной сердечной мышце. Полученные данные позволили дать рекомендации по оптимизации применения подобного рода средств при патологии сердечно-сосудистой системы и уменьшить проявления их побочных действий [7, 8]. В ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН был создан селективный анксиолитик афобазол, который нашел широкое применение в медицинской практике [5]. Как показали экспериментальные исследования, этот препарат защищает мозг от ишемического повреждения [6]. В настоящей работе представлялось интересным провести систематическое изучение влияния афобазола на сердечно-сосудистую систему: гемодинамику, сократительную функцию сердца, частоту сердечных сокращений. Не менее важным было исследовать антиаритмическое и противofiбрилляторное действие препарата, а также его влияние на течение экспериментального инфаркта миокарда.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для суждения о влиянии афобазола на гемодинамику и деятельность сердца использовали электромагнитный метод регистрации кровотока в восходящей части дуги аорты. Эксперименты проводили на 13 бес-

породных крысах-самцах массой 200 – 250 г, наркотизированных этиминал-натрием (60 мг/кг внутривенно) в условиях вскрытой грудной клетки и искусственной вентиляции легких. В опытах использовали электромагнитный измеритель потока крови MFV-1200 (“Nihon Kohden”, Япония). Проводя фазовый анализ кровотока в аорте, рассчитывали следующие показатели гемодинамики и деятельности сердца: частоту сердечных сокращений, систолический и сердечный выброс, среднее ускорение кровотока в аорте. Системное артериальное давление измеряли электроманометром в сонной артерии. Графическую регистрацию деятельности сердца осуществляли на приборе Мингограф-81. Афобазол вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг. Полученные данные обрабатывали статистически. Значимость изменений определяли с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений и метода множественных сравнений Даннета [3].

Антифибрилляторное действие соединений изучали в опытах на наркотизированных этиминал-натрием (60 мг/кг внутривенно) крысах самцах массой 180 – 240 г в условиях открытой грудной клетки и искусственной вентиляции легких. У животных с помощью специального приспособления вызывали окклюзию левой коронарной артерии в 1 – 2 мм от ее начала. Через 7 мин проводили 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, опасных для жизни аритмий (фибрилляции + парасимпатические желудочковые тахикардии), общее количество аритмий. Афобазол вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг. В контрольной серии опытов вводили эквивалентный объем физиологического раствора (1 мл/кг). Всего было проведено 2 серии экспериментов на 52 крысах. Результаты подвергали статистиче-

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Таблица 1. Влияние афобазола (5 мг/кг внутривенно) на гемодинамику и деятельность сердца наркотизированных крыс (этамил-натрий, 60 мг/кг, внутривенно)

Показатель	Исходный уровень	Изменения показателей в % к исходному уровню после введения препарата ( $M \pm m, n = 13$ )				
		2 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Среднее АД, мм. рт. ст.	83,8 ± 5,2	+ 1,2 ± 1,8	+ 2,2 ± 1,5	0,0 ± 1,7	+ 18,1 ± 8,9	+ 7,8 ± 2,7*
Частота сердечных сокращений, уд. в минуту	276,6 ± 9,5	- 2,9 ± 1,1	- 2,7 ± 1,1	- 4,1 ± 1,6	- 5,4 ± 2,6*	- 6,2 ± 2,9*
Систолический выброс, мл	0,15 ± 0,02	+ 8,4 ± 4,9	+ 4,5 ± 4,2	+ 0,2 ± 2,9	+ 3,0 ± 2,5	+ 6,2 ± 2,8
Сердечный выброс, мл/мин	40,6 ± 3,6	+ 5,2 ± 5,0	+ 1,6 ± 4,5	- 3,8 ± 3,5	+ 1,5 ± 5,1	- 0,2 ± 4,4
Среднее ускорение кровотока в аорте, см/сек <sup>2</sup>	4131 ± 296	+ 8,2 ± 4,3	8,4 ± 2,9	+ 3,8 ± 3,8	+ 2,8 ± 2,5	+ 2,7 ± 2,3

\* —  $p \leq 0,05$  по отношению к исходному уровню.

ской обработке. Проводили балльное шкалирование выборок: отсутствие аритмий — 0; экстрасистолия - 1; парасимпатическая желудочковая тахикардия — 2; фибрилляция желудочков, возникшая во время реперфузии — 3; фибрилляция, возникшая во время окклюзии венечного сосуда — 4. Значимость изменений определяли с помощью метода точной вероятности Фишера и метода Манна — Уитни [3].

Влияние афобазола на течение экспериментального инфаркта миокарда изучали в экспериментах на белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 200 г. Инфаркт миокарда моделировали по [12]. Ложнооперированным животным не производили перевязку коронарной артерии. Препарат вводили внутривенно 1 раз в сутки в течение 21 дня в дозе 5 мг/кг. Первую инъекцию осуществляли сразу после операции. В контрольных сериях экспериментов вводили эквивалентные объемы физиологического раствора.

Через 21 день у крыс, наркотизированных внутривенно уретаном (1300 мг/кг), регистрировали ЭКГ в трех стандартных отведениях с помощью компьютерного ветеринарного электрокардиографа Поли-Спектр-8/В фирмы “Нейрософт” (Россия), соединенного с персональным компьютером Pentium IV. Обработку электрокардиограмм проводили при помощи специальной программы, предназначенной для электрокардиографического обследования различных видов животных, в том числе крыс. Измеряли интервалы  $RR_{max}$ ,  $RR_{min}$ ,  $RR_{mean}$ , QT, продолжительность комплекса QRS;  $QT_c$  ( $QT_c = QT/\sqrt{RR}$ ), частоту сердечных

сокращений (ЧСС). Рассчитывали коэффициент вариации сердечного ритма (CV %), вариационный размах (BP) RR, индекс напряжения регуляторных систем (ИН) по Р. М. Баевскому [1]. Затем в условиях искусственной вентиляции легких и открытой грудной клетки проводили запись кривой фазового кровотока в восходящей части дуги аорты и системного артериального давления как описано выше. Кривую кровотока в аорте и артериальное давление с помощью аналого-цифрового преобразователя записывали в электронном виде на персональном компьютере Pentium IV. Проводя фазовый анализ кровотока в аорте, по специальной программе рассчитывали показатели, указанные выше.

Для изучения компенсаторной возможности миокарда в условиях повышенной нагрузки животным в бедренную вену вводили одномоментно 1 мл физиологического раствора. Запись показателей производили сразу и через 1 мин после введения.

Было проведено 3 серии экспериментов (28 крыс): 1 — ложнооперированные животные (7 крыс) — контроль; 2 — животные с инфарктом миокарда (12 крыс) — контроль; 3 — животные с инфарктом миокарда (9 крыс), получавшие афобазол.

Полученные данные обрабатывали статистически. Статистическую значимость изменений показателей гемодинамики и деятельности сердца определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Дункана, а также дисперсионного анализа для повторных измерений и

Таблица 2. Влияние афобазола на частоту возникновения фибрилляций желудочков, опасных для жизни аритмий и тяжесть аритмического процесса в условиях 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у наркотизированных (этамил-натрий, 60 мг/кг, внутривенно) крыс

Вещество	Количество животных в серии	Количество фибрилляций желудочков	Количество опасных для жизни аритмий	Общее количество аритмий	Тяжесть аритмического процесса в баллах (медиана, 25 и 75 % процентиля)
Контроль	33	21	30	30	3 (2 ÷ 4)
Афобазол, 5 мг/кг	19	5*	14	17	2* (1 ÷ 3)

\* —  $p \leq 0,01$  — по отношению к контролю.

критерия множественных сравнений по Даннету. Для обработки показателей ЭКГ использовали метод Крускала — Уоллиса и критерий множественных сравнений по Данну, а также методы Манна — Уитни и точной вероятности Фишера, с помощью которого статистически обрабатывали данные о количестве животных, имевших комплексы QS на ЭКГ [2, 3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты на наркотизированных этаминал-натрием крысах показали, что афобазол в дозе 5 мг/кг оказывает незначительное влияние на гемодинамику и деятельность интактного сердца. Практически не изменяются системное АД, сердечный выброс и сократительная функция сердца. Лишь через 20–30 мин после введения препарата отмечается небольшая, статистически значимая брадикардия (табл. 1).

Представлялось интересным изучить влияние афобазола в условиях патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, при нарушениях ритма сердца. Для исследования была выбрана модель фибрилляции желудочков у наркотизированных этаминал-натрием крыс, у которых нарушения ритма сердца вызывали 7-минутной окклюзией и последующей 3-минутной реперфузией коронарной артерии. Опыты показали, что афобазол обладает заметным антиаритмическим и противofiбрилляторным действием. Так, если у животных контрольной группы фибрилляции желудочков возникали в 21 случае из 33, то под влиянием препарата, который вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг сразу после начала окклюзии, значительно уменьшалась частота возникновения фибрилляций (5 из 19, табл. 2). Уменьшалась также тяжесть аритмического процесса, оцениваемая с помощью балльного шкалирования.

Интересные данные были получены при изучении влияния афобазола на течение экспериментального инфаркта миокарда у крыс. Животным вводили препарат длительно в течение трех недель. Опыты показали, что через 21 день после операции у контрольных крыс

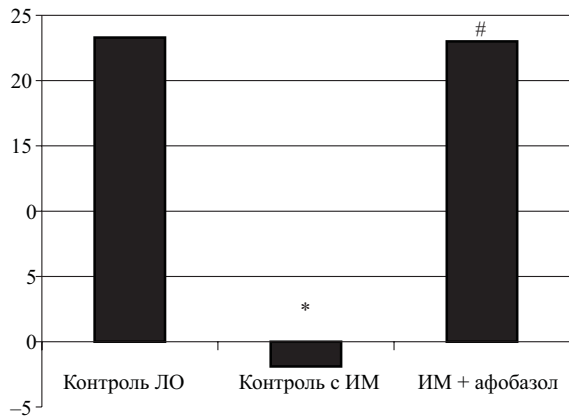
с инфарктом миокарда, в отличие от ложнооперированных животных, на ЭКГ в 10 случаях из 12 регистрировался комплекс QS. Такие изменения на ЭКГ свидетельствуют о трансмуральном инфаркте миокарда, т.е. о некротизации всех слоев сердечной мышцы в очаге ишемии. По остальным показателям ЭКГ и вариабельности ритма сердца контрольные крысы с инфарктом миокарда не отличались от контрольных ложнооперированных крыс (табл. 3). Отсутствие изменений интервалов RR, PQ, QT<sub>c</sub> и комплекса QRS указывает на то, что через 21 день после возникновения инфаркта миокарда у крыс не выявляются заметные нарушения автоматии сердца (RR), проведения возбуждения по предсердиям (PQ) и желудочкам (QRS) и длительности реполяризации миокарда желудочков (QT<sub>c</sub>). Следует также отметить, что в условиях трехнедельного инфаркта миокарда, по-видимому, отсутствуют изменения соотношения тонуса симпатической и парасимпатической нервных систем, о чем свидетельствуют неизменные показатели вариабельности ритма сердца [1].

У крыс с инфарктом миокарда, получавших афобазол в дозе 5 мг/кг/дн в течение 21 дня, количество животных с комплексом QS на ЭКГ было значительно меньше (3 из 9, против 10 из 12,  $p = 0,0318$ ). У крыс, получавших афобазол, отмечалось также значительное увеличение интервала RR по сравнению с ложнооперированными животными. Остальные показатели ЭКГ и вариабельности сердечного ритма не отличались от таковых у контрольных крыс с инфарктом миокарда (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что изучаемый препарат, по-видимому, уменьшает интенсивность некротического поражения миокарда, снижает ЧСС и не вызывает через сутки после последнего введения стойких изменений проводимости по предсердиям и желудочкам, длительности реполяризации миокарда желудочков, соотношения тонуса симпатической и парасимпатической нервных систем [1].

Таблица 3. Влияние афобазола (5 мг/кг в день, внутривенно) при введении в течение 21 дня на показатели ЭКГ и вариабельности сердечного ритма крыс в условиях инфаркта миокарда. Представлены медианы, 25 % и 75 % процентиля

Группа	N	Интервал R–R, с	Интервал PQ, с	Комплекс QRS, с	Интервал QT, с	Интервал QT <sub>c</sub> , с <sup>1/2</sup>	Коэфф. вариации R–R, %	Размах выборки R–R, с	Индекс напряженности
Контроль — ложнооперированные крысы	7	0,140 0,129 ÷ 0,146	0,048 0,045 ÷ 0,053	0,032 0,030 ÷ 0,036	0,066 0,066 ÷ 0,077	0,180 0,180 ÷ 0,215	0,59 0,56 ÷ 0,73	0,004 0,003 ÷ 0,005	8,3 · 10 <sup>4</sup> 7,1 · 10 <sup>4</sup> ÷ 19,4 · 10 <sup>4</sup>
Контроль — крысы с инфарктом миокарда	12	0,146 0,139 ÷ 0,177	0,052 0,048 ÷ 0,057	0,029 0,022 ÷ 0,034	0,080 0,076 ÷ 0,098	0,213 0,203 ÷ 0,231	0,83 0,55 ÷ 2,28	0,006 0,004 ÷ 0,019	6,4 · 10 <sup>4</sup> 1,7 · 10 <sup>4</sup> ÷ 8,0 · 10 <sup>4</sup>
Крысы с инфарктом миокарда, получавшие афобазол	9	0,167* 0,156 ÷ 0,171	0,052 0,048 ÷ 0,058	0,034 0,029 ÷ 0,036	0,078 0,075 ÷ 0,084	0,191 0,178 ÷ 0,203	0,84 0,79 ÷ 0,91	0,006 0,005 ÷ 0,008	5,1 · 10 <sup>4</sup> 3,5 · 10 <sup>4</sup> ÷ 7,8 · 10 <sup>4</sup>

\* —  $p \leq 0,05$  по отношению к ложнооперированному контролю.



Изменение реакции среднего ускорения кровотока в аорте на нагрузку под влиянием афобазола (5 мг/кг в день, внутривентриально) при введении в течение 21 дня в условиях экспериментального инфаркта миокарда у крыс.

По оси ординат — величина реакции среднего ускорения кровотока в аорте в % к исходному уровню. ЛО — ложнопериоперированные крысы, ИМ — инфаркт миокарда. \* —  $p \leq 0,01$  по отношению к ЛО контролю; # —  $p \leq 0,01$  по отношению к контролю с ИМ.

Следует отметить, что у контрольных крыс с трехнедельным инфарктом миокарда, по сравнению с ложнопериоперированными животными, было значительно уменьшено ускорение кровотока в восходящей части дуги аорты, что свидетельствует об угнетении сократительной функции сердца. При этом частота сердечных сокращений, артериальное давление, систолический и сердечный выброс у контрольных крыс с инфарктом миокарда значимо не отличались от показателей у ложнопериоперированных животных (табл. 4). По сравнению с контрольными животными с инфарктом миокарда афобазол в дозе 5 мг/кг/дн при длительном (21 день) введении не приводил к существенным изменениям среднего АД, ЧСС, систолического и сердечного выброса, сократительной функции сердца (табл. 4).

Таким образом, трехнедельный инфаркт миокарда у крыс сопровождается значительным угнетением сократительной функции сердечной мышцы. При этом систолический и сердечный выброс практически не

меняются, что свидетельствует об определенной компенсации постинфарктной сердечной недостаточности. Поддержание в условиях инфаркта миокарда насосной функции на достаточно высоком уровне, по всей вероятности, связано с компенсаторными процессами в условно-интактных зонах миокарда. В этом отношении наши данные согласуются с наблюдениями других исследователей [9, 10].

Нам представлялось интересным изучить влияние афобазола на способность сердечной мышцы к адаптации в условиях ее повышенной работы. Известно, что скрытая сердечная недостаточность, как правило, проявляется при дополнительной нагрузке на миокард [4]. Действительно, наши опыты показали, что, если у ложнопериоперированных животных нагрузка объемом (1 мл физиологического раствора в вену) вызывала значительное увеличение среднего ускорения кровотока в аорте, систолического и сердечного выброса, то у контрольных животных с инфарктом миокарда в ответ на нагрузку сократительная функция, оцениваемая по величине среднего ускорения кровотока в аорте, практически не изменялась. В то же время реакция насосной функции оставалась такой же как у ложнопериоперированных животных (рисунок). Афобазол при длительном введении не оказывал существенного влияния на насосную и сократительную функции сердца, однако, что важно, нормализовал реакцию среднего ускорения кровотока в аорте на нагрузку объемом, т.е. увеличивал способность сердечной мышцы к адаптации в условиях заживающего инфаркта миокарда (рисунок). Можно предположить, что это связано с активацией компенсаторных процессов в условно-интактных зонах миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. Афобазол в дозе 5 мг/кг внутривенно практически не изменяет системное АД, сердечный выброс и сократительную функцию интактного сердца. Препарат вызывает небольшую брадикардию.

2. В условиях окклюзии и реперфузии коронарной артерии у крыс афобазол оказывает антиаритмическое и противофибрилляторное действие.

Таблица 4. Влияние афобазола (5 мг/кг в день, внутривентриально) при длительном введении (21 день) на показатели гемодинамики и деятельности сердца. Представлены средние арифметические значения показателей и их стандартные ошибки ( $M \pm SEM$ )

Группа	N	Показатели гемодинамики сердца и деятельности сердца				
		ЧСС, уд/мин	АД, мм рт. ст.	Систолический выброс, мл	Сердечный выброс, мл/мин	Ускорение кровотока в аорте, см/сек <sup>2</sup>
Контроль — ложнопериоперированные крысы	7	314 ± 14	81,1 ± 6,4	0,195 ± 0,012	61,5 ± 5,0	6843 ± 752
Контроль — крысы с инфарктом миокарда	12	293 ± 14	72,7 ± 5,8	0,188 ± 0,013	55,3 ± 4,5	4827 ± 321*
Крысы с инфарктом миокарда, получавшие афобазол	7	328 ± 13	58,6 ± 3,5	0,166 ± 0,011	54,4 ± 4,3	4097 ± 522*

\* —  $p \leq 0,01$  по отношению к ложнопериоперированному контролю.

3. Афобазол при длительном введении в условиях экспериментального инфаркта миокарда у крыс не влияет на показатели гемодинамики и деятельности сердца, а также вариабельность сердечного ритма.

4. При длительном введении в условиях экспериментального инфаркта миокарда афобазол восстанавливает нарушенную реакцию среднего ускорения кровотока в аорте в ответ на нагрузку объемом, т.е. повышает адаптационную способность сердечной мышцы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. М. Баевский, О. И. Кирилов, С. З. Клецкин, *Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе*, Наука, Москва (1984).
2. И. Гайдышев, *Анализ и обработка данных: специальный справочник*, СПб: Питер (2001).
3. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1998).
4. Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, *Коронарная и миокардиальная недостаточность*, Медицина, Москва (1986).
5. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, *Вестн. РАМН*, **11**, 3 – 9, (1998).
6. С. Б. Середенин, О. В. Поварова, О. С. Медведев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(4), 3 – 5, (2006).
7. Г. Г. Чичканов, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1982).
8. Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, *Материалы IV Международной конференции “Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам”*, Москва (2006), сс. 79 – 80.
9. A. De Felice, R. Frering, and P. Horan, *Amer. J. Physiol.*, **257**, H289 – H296, (1989).
10. H. Kobayashi, C. E. Smith, F. M. Fouad-Tarazi, et al., *Cardiov. Res.*, **23**, 842 – 851, (1989).
11. T. Krzeminski, J. Grzyb, A. Kurcok, and R. Brus, *Pol. J. Pharmacol. and Pharm.*, **44**, Suppl., 169 – 170 (1992).
12. A. I. Selye, E. Bajuz, and S. Crasse, *Angiology*, **11**, 398 – 407, (1960).

Поступила 20.11.08

## SPECIFIC FEATURES OF THE EFFECT OF SELECTIVE ANXIOLYTIC AFOBAZOLE ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

I. B. Tsorin, I. P. Palka, and G. G. Chichkanov

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

Experiments in narcotized rats showed the new selective anxiolytic afobazole, a derivative of 2-mercaptobenzimidazole, to cause a small bradycardia with almost no effect on the important parameters of heart hemodynamics and cardiac performance such as the arterial pressure, cardiac output, and mean aorta blood flow acceleration. Afobazole decreased the rate of ventricular fibrillations during 7-min occlusion followed by 3-min reperfusion of the left coronary artery in narcotized rats. Afobazole administered in rats for 21 days under conditions of experimental myocardial infarction had no effect on the pump and contractile cardiac functions. The drug normalized the reaction of mean aorta blood flow acceleration to the volume load suppressed by myocardial infarction, which was indicative of an increase in the adaptive capacity of myocardium.

**Key words:** Afobazole, ventricular fibrillation, myocardial infarction