



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43206 (13) A

(51) 7 A61B10/00, G09B23/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ Ca^{2+} -ЗАЛЕЖНИХ АРИТМІЙ СЕРЦЯ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

(21) 2001042351

(22) 09.04.2001

(24) 15.11.2001

(33) UA

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович, Козловський Вадим Олександрович, Бандурка Наталя Миколаївна, Денисюк Олена Віталіївна

(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, UA

(57) Спосіб моделювання Ca^{2+} -залежних аритмій серця у експериментальних тварин, який полягає у підвищенні внутріклітинної концентрації іонів Ca^{2+} фармакологічними засобами, який **відрізняється** тим, що експериментальній тварині внутрішньовенно спочатку вводять 0,025% розчин строфантину К в дозі 1,25 мг/кг, а через 5 хв в вену повільно вводять 10% розчин кофеїну-бензоату натрію до появи стабільної форми політопної шлуночкової пароксизмальної тахікардії, після чого вводять антиаритмічні препарати, які досліджують.

Винахід належить до медицини, а саме: до кардіології, - і стосується доклінічного дослідження ефективності антиаритмічних препаратів.

Об'єктивність результатів доклінічного дослідження ефективності нових антиаритмічних препаратів в значній мірі залежить від використання науково обгрунтованої експериментальної моделі аритмій серця, для ініціації яких застосовуються кардіотоксини з високим спорідненням до певних іонних каналів або рецепторів серцевих міоцитів. В експериментальній кардіології кардіотоксини з селективною дією на іонні канали використовуються також для тонкого фармакологічного аналізу патогенних механізмів формування ектопічних вогнищ аритмогенезу. Так, для активації натрієвих каналів та провокації Na^{+} -залежних аритмій серця у експериментальних тварин широко використовуються аконітин і вератрин, а для блокади натрієвих каналів - тетродотоксин. Специфічних активаторів кальцієвих каналів клітинних мембран немає, але відомо, що верапаміл та ділтіазем надійно блокують їх функцію.

У відповідності з концепцією "Сицилійського гамбіту", найбільш поширеним патогенетичним механізмом формування ектопічних аритмій серця вважається циркуляція хвилі збудження (reentry), яка може бути залежною від Na^{+} - або Ca^{2+} -каналів сарколеми. Очевидно, що ефективність антиаритмічних засобів слід оцінювати в залежності від іонної основи аритмогенезу, що не завжди враховується в експериментальних дослідженнях, і може бути причиною помилкових висновків. Отже, при доклінічному дослідженні антиаритмічних препаратів раціонально використовувати таку експериментальну модель аритмії серця, в якій зазда-

легідь точно визначений іонний тип аритмогенезу, який формується під впливом аритмогенного кардіотоксину.

Відомий класичний спосіб моделювання Ca^{2+} -залежних аритмій серця, який застосовується до теперішнього часу (Каверина Н.В., Сенова З.П. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца. - М.: МЗ, 1981. - С. 71) полягає в тому, що тварині внутрішньовенно вводять 10% розчин хлориду кальцію в дозі 200-250 мг/кг. Раптове підвищення концентрації іонів Ca^{2+} в плазмі та міжклітинній рідині призводить до звільнення великої кількості катехоламінів з клітин симпатичної нервової системи та підвищення чутливості до них адренорецепторів міокарду. Активується аденилатциклаза, що сприяє синтезу цАМФ та активації кальцієвих каналів сарколеми. Раптове підвищення концентрації іонів Ca^{2+} в міоплазмі призводить або до порушення провідності імпульсів, або до появи Ca^{2+} -залежних аритмій серця (політопної екстрасистоїї, "пірует"-тахікардії та ін.). Але концентрація іонів Ca^{2+} через декілька хвилин стає нормальною, і тому ініційовані аритмії серця продовжуються лише 1-3 хв, після чого спонтанно відновлюється правильний синусовий ритм. При збільшенні дози хлориду кальцію виникає фібриляція шлуночків серця і/або асистолія. Отже, недоліком способу слід вважати короткочасність перебігу аритмій, що унеможлиблює дослідження лікувальних властивостей антиаритмічних препаратів. Відтак хлоридкальцієва модель аритмій використовується лише для дослідження попереджувальної (профілактичної) дії антиарит-

(19) UA (11) 43206 (13) A

мічних засобів, які парентерально вводять тваринам до внутрішньовенної інфузії хлориду кальцію. Крім того, можливість провокації аритмій та їх патогенетична форма в значній мірі залежить від швидкості внутрішньовенних вливань розчину хлориду кальцію: повільна інфузія не провокує аритмію серця, а надто швидка - блискавично ініціює фібриляцію шлуночків або асистолію, що значно утрудняє оцінку результатів експерименту та її об'єктивність.

В основу винаходу "Спосіб моделювання Ca^{2+} -залежних аритмій серця у експериментальних тварин" поставлене завдання шляхом внутрішньовенного введення фармакологічних засобів, які підвищують внутрішньоклітинну концентрацію іонів Ca^{2+} , досягти патологічної активації всіх кальцієвих токів, направлених в цитоплазму кардіоміоцитів, що призводить до високої інтрацелюлярної концентрації іонів Ca^{2+} , порушення електричної активності серцевих міоцитів та ініціації Ca^{2+} -залежних аритмій серця. Поставлене завдання здійснюється способом моделювання, що полягає у раптовому підвищенні внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} фармакологічними засобами, який відрізняється тим, що експериментальній тварині внутрішньовенно спочатку вводять 0,025% розчин строфантину К в дозі 1,25 мг/кг, а через 5 хв в вену повільно вводять 10% розчин кофеїн-бензоату натрію до появи стабільної форми політопної шлуночкової пароксизмальної тахікардії, після чого вводять антиаритмічні препарати, які досліджують.

Спосіб здійснюється таким чином: експериментальну тварину (щура, морську свинку) наркотизують нембуталом (40 мкг/кг внутрішньо-черевно), фіксують і реєструють ЕКГ в 2-му відведенні від кінцівок, після чого в стегову вену повільно вводять 0,025% розчин строфантину К (щурам - в дозі 2 мг/кг, морським свинкам - 0,1 мг/кг). Через 5 хв реєструють ЕКГ, і в вену повільно з 3-4 перервами на 20-30 с вводять 10% розчин кофеїн-бензоату натрію. При прискореній інфузії кофеїна в тварин з'являються судоми і можлива раптова смерть. Протягом 2-3 хв продовжують вводити розчин кофеїну до появи політопної (двонаправленої) шлуночкової пароксизмальної тахікардії, яка при строфантин-кофеїновій моделі аритмій серця в контрольній групі тварин продовжується 20-30 хв і більше. Розчин досліджуваних антиаритмічних пре-

паратів вводять в вену лише при реєстрації стабільної шлуночкової тахікардії. Після інфузії антиаритмічного препарату постійно реєструють ЕКГ протягом 1-1,5 хв або до відновлення стійкого синусового ритму. В наступні 10 хв ЕКГ реєструють при порушенні ритму серця або при зміні форми ЕКГ (поява блокад серця, зміна амплітуди або форми зубця Т та ін.).

Приклад. Після проведеного наркозу та реєстрації ЕКГ в стегову вену щура вагою 190 г введено 0,8 мл 0,025% розчину строфантину К. Інфузія проводилась протягом 1,5 хв, після чого на ЕКГ зареєстрована синусна брадикардія (частота серцевих скорочень до інфузії строфантину - 400 за хв, після інфузії - 320). Через 5 хв в вену розпочата інфузія 10% розчину кофеїну. Через 2 хв поступового введення розчину з 3-ма перервами на 30 с з'явилися шлуночкові екстрасистоли та парасистоли, частота яких прогресивно збільшувалась. На початку 3-ї хв зареєстрована шлуночкова пароксизмальна тахікардія, яка через 20 с змінилась правильним синусним ритмом. Інфузія розчину кофеїну продовжувалась до виникнення стабільної форми політопної пароксизмальної тахікардії. Використано 0,6 мл 10% розчину кофеїну. Після реєстрації ЕКГ з метою дослідження антиаритмічної ефективності в вену введено 0,1 мл 2,5% розчину сульфату магнію. Одночасно розпочата постійна реєстрація ЕКГ. Через 15 с шлуночкова пароксизмальна тахікардія раптово призупинилась і змінилась синусним ритмом. Але вже через 1 хв на фоні синусного ритму з'явилися шлуночкові парасистоли, а ще через 30 с відновилась шлуночкова пароксизмальна тахікардія.

Висновки:

- 1) сульфат магнію володіє вираженими антиаритмічними властивостями;
- 2) антиаритмічний ефект сульфату магнію - короткочасний, що потребує довготривалої краплинної інфузії препарату в залежності від клінічної ситуації.

Спосіб експериментального моделювання Ca^{2+} -залежних аритмій серця - простий, відтворюється в 98% тварин і може застосовуватись для оцінки антиаритмічної ефективності антагоністів кальцію та інших лікарських засобів. Спосіб рекомендується для практичного використання в лабораторіях експериментальної кардіології.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
