

Повреждение сердца при остром отравлении различными дозами amitриптилина

ЧЕКМАРЕВ Г.В. аспирант кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
ДОЛГИХ В.Т. д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Омская государственная медицинская академия;
644099, Омск-99, ул. Ленина, 12; тел.: (3812) 23-25-40; e-mail: prof_dolgih@mail.ru

В эксперименте на белых беспородных крысах изучено кардиотоксическое влияние amitриптилина на сердце. Установлено, что при остром отравлении различными дозами amitриптилина происходит выраженное нарушение сократительной функции миокарда: снижение систолического давления, скорости сокращения и расслабления и увеличение диастолического давления в левом желудочке пропорционально дозе вводимого препарата. Эти нарушения сократимости особенно отчетливо проявляются при навязывании изолированному изоволюмически сокращающемуся сердцу ритма высокой частоты сокращений. Выявлено, что кардиодепрессия является следствием нарушения биоэнергетики сердца и повреждения мембран кардиомиоцитов, что проявляется повышенной утечкой ферментов в коронарный проток и повышенным расходом глюкозы на единицу выполняемой функции.

Ключевые слова: amitриптилин, сердце, сократимость, метаболизм, кардиотоксичность, миокард

Введение

В последние годы наблюдается существенный рост количества острых пероральных отравлений [10]. По данным Свердловского областного токсикологического центра, в структуре всех случаев острых отравлений отравления медикаментами составляют до 48,6% [11]. При остром отравлении amitриптилином оказывает избирательное психотропное и нейротоксическое действие [3], обладает также спазмолитическим, холинолитическим, антисеротониновым и антигистаминным действием [3, 4]. Гипоксия при интоксикации препаратами нейротропного действия приводит к тяжелым нарушениям метаболизма, цитотоксическим поражениям органов и тканей и, в частности, сердца, как одного из жизненно важных органов [5].

В предыдущих исследованиях нами было изучено влияние острого отравления amitриптилином на состояние центральной гемодинамики. При этом были получены данные о депрессивном действии amitриптилина, выражавшемся в развитии недостаточности кровообращения. Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы оценить вклад повреждений непосредственно сердца в развитие недостаточности кровообращения при остром отравлении amitриптилином.

Материал и методы исследования

Оценку нарушений сократительной функции, а также метаболизма миокарда с последующим определением роли поврежденного сердца в формировании недостаточности кровообращения проводили в экспе-

рименте на модели изолированного изоволюмически сокращающегося сердца. Исследование выполнено на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 210—250 г, наркотизированных тиопенталом натрия (25 мг/кг внутривенно). Животные в эксперименте были разбиты на три группы соответственно вводимой дозе препарата. У животных моделировали острое отравление amitриптилином из расчета 2,5 мг/кг, 12,5 мг/кг и 62,5 мг/кг массы тела внутривенно. В контрольную группу вошли интактные животные, которым вместо amitриптилина вводился внутривенно физиологический раствор хлорида натрия в сопоставимой дозе.

Через 60 мин после введения препарата производили срединную торакотомию, сердце быстро извлекали из грудной клетки и погружали в охлажденный до 2—4°C раствор Кребса—Хензелейта. Предсердия частично удаляли, сердце фиксировали, надев аорту на канюлю перфузионной установки, межпредсердную перегородку прошивали лигатурой с целью устранения синусового ритма. Через частично резецированное левое предсердие в левый желудочек вводили латексный баллончик постоянного объема, заполненный раствором Кребса—Хензелейта. Перфузию сердца осуществляли ретроградно через аорту раствором Кребса—Хензелейта (рН 7,33—7,36), подогретым до 37°C и насыщенным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) под давлением 70 мм рт. ст. Навязывание ритма осуществляли прямоугольными импульсами, длительностью 3 мс, напряжением на 10% выше порогового с частотой 240 мин⁻¹, используя кардиостимулятор ЭС-50-1. Латексный баллончик соединяли с датчиком монитора Mindray

МЕС-1200 с регистрацией давления в левом желудочке. На основании графического материала рассчитывали комплекс силовых: систолическое (P_s , мм рт. ст.), диастолическое (P_d , мм рт. ст.) и развиваемое давление ($P_{разв.}$, мм рт. ст.) и скоростных параметров: максимальная скорость сокращения ($dp/dt \max.$, мм рт. ст./с) и максимальная скорость расслабления ($-dp/dt \max.$, мм рт. ст./с), позволявших оценивать сократительную функцию сердца.

Одновременно с регистрацией давления в левом желудочке забирали пробы циркулирующего через коронарное русло перфузата с определением в нем стандартизированными методами содержания глюкозы, лактата, пирувата, активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ). Выделение лактата и пирувата и потребление глюкозы рассчитывали на 1 г сухой массы миокарда за 1 мин на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, а утечку ферментов — на 1 кг сухой массы миокарда за 1 ч.

Через 30 мин стабилизации работы сердца использовали методические приемы, позволявшие оценить функциональные резервы сердечной мышцы при навязывании ритма высокой частоты (300, 400 и 500 мин⁻¹) с оценкой работы кальциевого насоса саркоплазматического ретикулаума и сарколеммы и вычислением величины дефекта диастолы [1].

Полученные результаты обработаны методами системного анализа с использованием программы Statistica-6. Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего значения (m), поскольку распределение изучаемых параметров в динамическом ряду было нормальным. Достоверность различий средних

величин определяли с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования на модели изолированного изоволюмически сокращающегося сердца позволяют контролировать частоту сердечных сокращений путем навязывания различного ритма, внутрижелудочковый объем, перфузионное давление, газовый и ионный состав перфузата, т.е. исключить влияние экстракардиальных факторов на сократимость миокарда. Поэтому выявляемые нарушения сократимости и метаболизма миокарда могут быть обусловлены только повреждением самого сердца под влиянием амитриптилина.

При анализе полученных данных нами было выявлено, что уже к концу периода стабилизации (через 30 мин от начала перфузии) в сердцах животных, предварительно отравленных различными дозами амитриптилина, отчетливо выявилось нарушение сократительной функции миокарда (табл. 1), выражавшееся в снижении систолического и развиваемого давления, а также увеличении диастолического давления. В группе животных, которым был введен амитриптилин в дозе 2,5 мг/кг массы тела, снижение систолического давления произошло на 17%, а развиваемого давления — на 22%. При введении амитриптилина в более высоких дозах наблюдалось значительное более выраженное угнетение сократительной функции миокарда в сравнении с группой контроля (табл. 1). Так, при введении амитриптилина в максимальной дозе (62,5 мг/кг) систолическое давление снизилось на

Таблица 1

Влияние амитриптилина на сократимость и метаболизм миокарда ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=10)	2,5 мг/кг (n=10)	12,5 мг/кг (n=10)	62,5 мг/кг (n=10)
P_s , мм рт.ст.	66±2	56±3*	44±2*	43±3*
P_d , мм рт.ст.	2±0,3	4±0,4*	3,0±0,3*	4±0,5*
$P_{разв.}$, мм рт.ст.	64±5	50±3*	39±2*	40±5*
dp/dt , мм рт.ст./с	1765±185	1590±43	1425±27*	1298±60*
$-dp/dt$, мм рт.ст./с	1550±100	1332±30*	990±20*	1035±70*
Глюкоза, мМ/(мин кг)	142±6	165±7*	175±13*	197±9*
Лактат, мМ/(мин кг)	44±8	66±5,4*	96±4*	104±8*
Пируват, мМ/(мин кг)	3±0,1	10±0,4*	19±1,4*	25±2*
АсАТ, мкат/(мин г)	2±0,06	3±0,3*	5±0,5*	8±0,8*
ЛДГ, мкат/(мин г)	0,5±0,2	1±0,1*	2±0,2*	3±0,6*
КФК-МВ, МЕ/г	1±0,1	2±0,2*	2±0,3*	4±0,5*

Примечание. * — достоверные различия по отношению к контролю ($p < 0,05$)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НАРКОЛОГИЯ

35%, развиваемое на 38%, а диастолическое давление по сравнению с контролем увеличилось вдвое.

Помимо этого сердце животных, которым вводился амитриптилин в дозах 12,5 и 62,5 мг/кг массы тела, имело более низкие скорости сокращения (на 20 и 27% соответственно) в сравнении с сердцем контрольных животных. Скорость расслабления левого желудочка была достоверно ниже контрольных значений во всех экспериментальных группах (на 14, 37 и 33% соответственно с дозой вводимого амитриптилина).

Для выяснения причин нарушений сократительной функции миокарда проводились функциональные пробы с навязыванием ритма высокой частоты сокращений (300, 400 и 500 мин⁻¹). Этот методический прием позволяет оценить взаимосвязь процессов сокращения и расслабления. Кроме того, представляется возможным оценить работу Ca²⁺-зависимой АТФазы саркоплазматического ретикула и сарколеммы, осуществляющей удаление ионов Ca²⁺ из саркоплазмы за более короткое время, обеспечивая тем самым расслабление сердечной мышцы, что, в свою очередь, позволяет оценивать работу мембранных ионных насосов (транспортных АТФаз) кардиомиоцитов.

Сердца контрольных животных при навязывании ритма высокой частоты отвечали повышением систолического и развиваемого давления. При этом диастолическое давление практически не изменялось.

При увеличении частоты навязываемого ритма до 500 мин⁻¹ у сердец этой группы выявлялся незначительный дефект диастолы, что свидетельствовало о нарушении процессов расслабления миокарда левого желудочка и неспособности Са-АТФазы своевременно удалять избыток Са²⁺ из саркоплазмы и вызывать диастолическое расслабление миокарда.

Сердца животных опытных групп отвечали на введение амитриптилина выраженным отрицательным хроно- и инотропными эффектами. При частоте стимуляции 500 мин⁻¹ во всех опытных группах отмечалось снижение уровней систолического (на 21, 52 и 45%) и развиваемого (на 14, 62 и 32%) давления, относительно одноименных показателей контрольной группы (табл. 2). При этом наиболее выраженное снижение как систолического, так и развиваемого давления наблюдалось при введении амитриптилина в дозе 12,5 мг/кг массы тела животного. Диастолическое давление повышалось по мере увеличения дозы токсиканта на 7, 14,2 и 29% соответственно относительно показателей контрольной группы (табл. 2).

При навязывании ритма высокой частоты дефект диастолы в контрольной группе был в пределах физиологических значений (табл. 2). В опытных группах дефект диастолы начинал выявляться при повышении частоты стимуляции до 400 мин⁻¹, а при частоте 500 мин⁻¹ наблюдался в 100% случаев и был увеличен по сравне-

Таблица 2

Влияние амитриптилина на сократимость миокарда при навязывании ритма высокой частоты (M±m)

Показатель	ЧСС, мин ⁻¹	Контроль (n=10)	2,5 мг/кг (n=10)	12,5 мг/кг (n=10)	62,5 мг/кг (n=10)
Ps, мм рт. ст.	240	66±2	56±3*	44±2*	43±3*
	300	72±2	56±3*	45±3*	44±4*
	400	79±1	61±2*	50±2	47±5*
	500	81±9	64±6*	40±4,5*	50±3,4*
Pd, мм рт. ст.	240	2,0±0,3	4,0±0,4*	3,0±0,3 *	4,0±0,5*
	300	5,0±0,1	5,5±0,2	5,5±0,3	7,5±0,5
	400	6,5±0,2	3,0±0,2	8,0±0,5	11,0±1,0*
	500	2,0±0,2	7,5±0,5*	8,0±0,6*	9,0±1,0*
Pразв, мм рт. ст.	240	64±5	50±3*	39±2*	40±5*
	300	65±2	53±2	38±2	38±2
	400	72±3	56±4*	40±2*	35±3*
	500	69±6	60±6*	26±3*	44±2*
Дефект диастолы, мм рт. ст.ст.	240	—	—	—	—
	300	—	—	—	—
	400	—	—	9,1±1,4	12,2±2,0
	500	9,9±0,4	35,5±3,2*	55,1±8,7*	68,1±9,6*

Примечание. * — достоверные различия по отношению к контролю (p<0,05)

нию с контролем. Так, в группе с дозой 2,5 мг/кг дефект диастолы увеличился в 3,5 раза, в группе с 12,5 мг/кг — в 5,6 раза, а при введении максимальной дозы амитриптилина дефект диастолы в 7 раз превышал контрольные значения (табл. 2).

Ответная реакция изолированных сердец на навязывание ритма высокой частоты в виде роста диастолического давления и появления дефекта диастолы описана в литературе [2]. Это позволяет думать о том, что в основе отрицательного хроноинотропного эффекта лежит недостаточность мембранных насосов, в первую очередь, Ca^{2+} -зависимой АТФазы [1, 2], обусловленная токсическим действием амитриптилина. Кроме того, наличие дефекта диастолы при остром отравлении различными дозами амитриптилина может быть обусловлено нарушением гликолитических процессов, которые являются обязательным звеном транспорта АТФ в сократительный аппарат для удаления ионов Ca^{2+} из миофибрилл при диастолическом расслаблении миокарда [9].

С целью выяснения возможных механизмов кардиодепрессии при остром отравлении различными дозами амитриптилина нами оценивался энергетический обмен миокарда, а также изучался выход ряда ферментов в коронарный проток. Как известно, поступление глюкозы в кардиомиоциты происходит при непосредственном участии транспортера глюкозы GLUT1, который экспрессируется инсулином [12]. Как следует из табл. 1, изолированные сердца животных, перенесших острое отравление амитриптилином, достоверно больше потребляли глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, т.е. на единицу выполняемой функции. Потребление глюкозы увеличивалось пропорционально возрастанию дозы амитриптилина (на 16, 23 и 38%), т.е. для обеспечения даже более низкой функции (по сравнению с контролем) кардиомиоцитам сердец отравленных животных требуется гораздо больше энергетических субстратов [8]. Подобное явление может быть связано как с эффектом разобщения окисления с фосфорилированием и усилением анаэробного гликолиза в кардиомиоцитах, так и с нарушением молекулярных механизмов транспорта энергии в клетках миокарда путем ингибирования отдельных ферментов креатинкиназного челночного механизма [1, 2]. При этом результаты, представленные в таблице, наглядно иллюстрируют дозозависимый эффект развившихся повреждений миокарда. Повышение выделения лактата изолированными сердцами отравленных животных (на 49, 118 и 137% от контрольных значений в зависимости от введенной дозы препарата) свидетельствует о нарушении процессов утилизации глюкозы в цикле Кребса [1, 7]. Выделение же в проток больших количеств пирувата, в свою очередь, подтверждает факт нарушения утилизации глюкозы кардиомиоцитами сер-

дец животных, подвергнутых воздействию амитриптилина [1, 2]. В обычных условиях пируват, образующийся в результате гликолиза, подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетилкоэнзима А, который включается в цикл трикарбоновых кислот, протекающий в митохондриях. Частично пируват при участии ЛДГ и НАДН₂ может превращаться в лактат. Таким образом, повышенный выход пирувата в коронарный проток косвенно свидетельствует о повреждении митохондрий кардиомиоцитов под влиянием амитриптилина [1].

Острое отравление различными дозами амитриптилина не только вызывает зависимые от дозы нарушения энергетического обмена миокарда, но и увеличивает выход ферментов (АсАТ, ЛДГ, КФК-МВ) в коронарный проток. Утечка ферментов в коронарный проток также зависит от введенной дозы препарата (табл. 1). Как известно, увеличение выхода в коронарный проток ферментов различной ультраструктурной локализации указывает на повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов. Это может быть обусловлено уменьшением как общего количества мембранных фосфолипидов, так и отдельных их фракций [1].

Кроме того, в литературе имеются данные о том, что уровень диастолического давления в левом желудочке при использовании методики перфузии изолированного сердца можно рассматривать как косвенный показатель ударного объема [7]. Таким образом, полученные нами в опытах данные об увеличении диастолического давления в левом желудочке при остром отравлении амитриптилином косвенно подтверждают развитие недостаточности кровообращения на уровне целостного организма [8].

Заключение

Таким образом, при остром отравлении различными дозами амитриптилина происходит выраженное нарушение сократительной функции миокарда: снижение систолического давления, скорости сокращения и скорости расслабления и увеличение диастолического давления в желудочке пропорционально дозе вводимого препарата. Эти нарушения сократимости особенно отчетливо проявляются при навязывании ритма высокой частоты сокращений. Нарушение сократимости миокарда является следствием нарушения биоэнергетики сердца и повреждения мембран кардиомиоцитов, что проявляется повышенной утечкой ферментов в коронарный проток и повышенным расходом глюкозы на единицу выполняемой функции.

Можно утверждать, что в патогенезе острого отравления амитриптилином имеют место недостаточность кровообращения и повреждение сердца, что наряду с развитием эндотоксикоза [5, 10] обуславливает тяжесть клинических проявлений.

Список литературы

1. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. — Омск, 2002. — 203 с.
2. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере // Бюл. СО РАМН. — 2001. — №1. — С. 73—81.
3. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М.Дж. Клиническая фармакология. — М.: Медицина, 2002. — 680 с.
4. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
5. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндогенной интоксикации при острых отравлениях химической этиологии // Анест. и реаниматол. — 2002. — №2. — С. 9—14.
6. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1999. — 416 с.
7. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Использование лигандов мю и дельта опиоидных рецепторов для предупреждения нарушений ритма и сократимости изолированного сердца в постишемическом периоде // Кардиология. — 1998. — №12. — С. 25—30.
8. Петров С.И., Белова М.В., Лужников Е.И. Влияние гипохлорита натрия на биотрансформацию токсикатов при острых отравлениях психотропными средствами // Анест. и реаниматол. — 2005. — №6. — С. 29—33.
9. Писаренко О.И., Шульженко В.С., Студнева И.М., Тимошин А.А. Модифицированная реперфузия уменьшает повреждение изолированного сердца крысы после ишемии // Кардиологический вестник. — 2007. — Т. 2, №1. — С. 13—17.
10. Фомичев А.В., Сосюкин А.Е., Федонюк В.П. и др. Исследование эффективности 5-компонентной антиоксидантной рецептуры при отравлениях амитриптилином средней степени тяжести у крыс // Российский биомедицинский журнал. — 2004. — №5. — С. 395—400.
11. Хальфин Р.А., Сенцов В.Г. Эпидемиология острых отравлений и некоторые медико-демографические аспекты организации специализированной токсикологической помощи в Свердловской области. — Екатеринбург, 1999. — 154 с.
12. Laybutt D.R., Thompson A.I., Cooney G.J., Kraegen E.W. Selective chronic regulation of GLUT1 and GLUT4 content by insulin, glucose and lipid in rat cardiac muscle in vivo // Amer. J. Physiol.: Heart and Circ. Physiol. — 1997. — Vol. 42, №3. — P. 1309—1316.

HEART DAMAGE AT THE SHARP POISONING WITH VARIOUS DOSES OF AMYTHRYPNILIN

ТНСЧЕКМАРЕВ G.V., ДОЛГИХ V.T.

In experiment on white not purebred rats cardiotoxic influence of amythyptilin on heart was studied. It is established that at a sharp poisoning with various doses of amythyptilin there was an expressed infringement myocardium reduction functions: decrease systolic pressure, to speed of reduction and speed of a relaxation and increase diastolic pressure in left ventriculum is proportional to a dose of an entered preparation. These infringement myocardium reduction functions are especially distinctly shown at imposing isolated isovolumed to reduced heart of a rhythm of high frequency of reductions. It is revealed that cardiodepression is a consequence of infringement of bio-energetics of heart and damage of cardiomyocitic membranes that is shown by the raised leak of enzymes in a coronary channel and the raised expense of glucose on unit of carried out function.

Key words: amythyptilin, heart, reduction, metabolism