

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕКСИДОЛА И ЭМОКСИПИНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

СТОЛЯРОВА В.В., КАРПОВА Н.В., КЕЧИНА Е.П., САМОЛЬКИНА О.Г.
ГОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», медицинский факультет

АННОТАЦИЯ

Оценивались некоторые показатели ЭНМ – QTd и ВРС при аллоксановом диабете у крыс и у пациентов с СД 2 типа и влияние на них препаратов метаболического действия (мексидола и эмоксипина). На фоне метаболических нарушений были выявлены изменение липидного спектра и стойкое повышение уровня глюкозы в плазме крови. К 14 суткам регистрировались увеличение QTd и повышение тонуса симпатического отдела ВНС. У большинства больных СД, QTd превышала 40 мс и преобладала активность симпатического отдела ВНС. В результате экспериментально-клинического исследования было установлено, что применение изучаемых препаратов позитивно влияет на показатели ВРС (повышается активность парасимпатического отдела и ограничивается рост активности симпатического отдела ВНС), уменьшает значение QTd.

Ключевые слова: сахарный диабет, внезапная смерть, электрическая нестабильность миокарда, варибельность сердечного ритма, дисперсия интервала QT, мексидол, эмоксипин.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленными международными исследованиями доказано, что у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, инсульта, поражения периферических сосудов, кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности. Сердечно-сосудистые осложнения являются в настоящее время ведущими причинами заболеваемости и смертности больных диабетом [1,2,3,4].

Наиболее частой причиной внезапной смерти (ВС) являются нарушения ритма сердца [5]. Одной из актуальных задач является выявление лиц, имеющих повышенный риск ВС, разработка методов профилактики и своевременная коррекция электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) [6].

Другим важным методом стратификации риска ВС является оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) по параметрам варибельности сердечного ритма (ВРС) [7,5] и дисперсии интервала QT (QTd) [8,9].

В исследованиях практически здоровых людей было показано, что величина QTd не превышает 40-50 мс [10]. Дисперсия QTd более 60 мс имеет высокий процент чувствительности и специфичности в предсказании смерти при патологии сердца [11].

В настоящее время влияние препаратов метаболического действия на показатели ЭНМ при метаболических нарушениях недостаточно изучено.

Цель исследования – изучение QTd и ВРС при аллоксановом диабете у крыс и у больных СД 2 типа, а также оценка влияния на показатели ЭНМ

препаратов с антиоксидантной активностью (мексидола и эмоксипина).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 135 мг/кг. Животным опытных групп вводили мексидол и эмоксипин (25 мг/кг) 1 раз в день в/м в течение 14 дней. ЭКГ регистрировали в начале эксперимента, через 14 дней и 28 дней. Изменения исследуемых показателей при применении препаратов с антиоксидантной активностью (опытные серии) оценивали в сравнении с интактными животными (животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария) и контрольной серией (животные, к которым применялось воздействие повреждающих факторов, с целью моделирования соответствующей патологии). Все манипуляции, причиняющие животным боль, осуществлялись под общим наркозом (этамилал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно).

Исследовали 14 больных, 5 мужчин и 9 женщин с СД 2 типа средней степени тяжести (возраст $47,3 \pm 0,34$ лет, продолжительность заболевания $6,8 \pm 0,7$ лет). Критерием исключения из исследования явилась тяжелая сопутствующая патология: пороки сердца, злокачественные новообразования, признаки обострения хронического инфекционного заболевания или развитие остроого в ближайшие 2 месяца, IV функциональный класс сердечной недостаточности, кахексия. Первая группа в качестве дополнения к основному лечению получала эмоксипин 1 мл 1%-ного р-ра (1 мг/кг) в/в капельно 1 раз в день № 7, вторая – мексидол 4 мл 2%-ного р-ра (1,5 мг/кг) в/в капельно 1 раз в день № 7. ЭКГ регистрировали в день поступления и после окончания метаболической терапии. Оценивали dQT, QTcd и показатели ВРС.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием критерия Стьюдента (*t* критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 14 день эксперимента в контрольной группе к моменту стойкого повышения уровня глюкозы в плазме крови (на 204% по сравнению с интактными животными) и изменения липидного спектра (повышение уровня общего холестерина, α -холестерина сыворотки крови в 2,5 и 3,5 раза и увеличение триглицеридов в плазме на 188% по сравнению с интактными животными) выявлено достоверное увеличение dQT на 92% и QTcd на 67% по сравнению с животными интактной группы ($p < 0,05$). При аллоксановом диабете регистрировалось снижение парасимпатических и увеличение симпатических влияний на механизмы регуляции сердечного ритма. Об этом свидетельствует снижение SDNN на 62%, Rmssd на 79%, SDDSD на 56%, Дельта X на 86% по сравнению с

исходными значениями ($p < 0,05$). О росте симпатических влияний – увеличение значений Моды на 130% и А Мо% на 112% ($p < 0,05$).

На фоне применения мексидола наблюдалось снижение dQT и QTcd на 63% и 89% к 28 дню эксперимента по сравнению с контрольной серией ($p < 0,05$). В отличие от контрольной группы, где преобладала активность симпатического звена ВНС, в группе с мексидолом наблюдалось увеличение показателей, отражающих парасимпатическое влияние: увеличилось SDNN на 132%, Дельта X на 128% ($p < 0,05$) и ослабление симпатических влияний – снизился ИН – на 61% ($p < 0,05$).

При применении эмоксипина отмечалось снижение dQT и QTcd на 66 и 98% ($p < 0,05$) к 28 дню, соответственно по сравнению с контрольной серией ($p < 0,05$). У крыс, получавших эмоксипин, усилились парасимпатические влияния: увеличилось SDNN на 118%, Rmssd на 115%, SDSD на 111%, Дельта X на 116%. Происходило снижение симпатического действия в данной группе, о чем свидетельствовало снижение Мо на 96%, А Мо% на 83% и индекс вегетативного равновесия (А Мо/ДХ) снизился на 95%. ВПР и ИН уменьшились соответственно на 79 и на 68%.

Таблица 1.

Некоторые показатели вариабельности сердечного ритма и QTd у крыс на фоне аллоксанового диабета.

Показатели	Контрольная группа, мс	Мексидол 25 мг/кг, мс	Эмоксипин 25 мг/кг, мс
QTd	18,12±1,31	12,14±1,49*	11,88±0,91*
dQTc	1,56±0,16	1,13±0,12*	1,01±0,05*
Mean	145,98±7,23	148,53±7,24	141,13±6,31
SDNN	3,57±0,57	6,62±0,68*	5,14±0,19
Rmssd	15,80±0,47	21,24±1,86	16,98±0,88
SDSD	3,31±0,70	6,23±0,44	5,04±0,15
Мода	186,50±10,89	147,14±5,65	135,00±3,78
А Мо%	61,0±2,2	57,52±5,48	60,88±3,43
Дельта X	17,29±1,73	26,43±2,37*	20,00±1,89
А Мо/ДХ	165,29±5,29	228,59±32,88	179,81±9,62
ВПР	0,30±0,05	0,272±0,040	0,33±0,03
ИН	10,49±0,73	8,16±1,70*	11,65±1,06

Примечание: * - достоверность различий $P < 0,05$ к контрольной серии.

Исходно в обеих группах больных с СД 2 типа до лечения исследуемыми препаратами величина dQT (51,43±4,04 мс для мексидола и 56,00±4,00 мс для эмоксипина) и QTcd (1,63±0,19 мс для мексидола и 1,69±0,22 мс для эмоксипина) превышала нормальные значения, а вегетативный баланс был смещен в сторону преобладания симпатической нервной системы. Величина dQT превышала 40 мс у 58 и 50% больных из групп, получавших мексидол и эмоксипин.

В группе, получавшей мексидол, значение dQT уменьшилось на 61% ($p < 0,05$), а QTcd уменьшилась на 59% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными результатами. На фоне эмоксипина наблюдалось достоверное снижение dQT на 57% ($p < 0,05$), также отмечалась тенденция к снижению QTcd на 68% ($p < 0,1$).

Применение мексидола и эмоксипина позволило снизить активность симпатического и увеличить активность парасимпатического отделов ВНС. На фоне мексидола SDNN увеличилось на 127,1% ($p < 0,05$), что указывает на рост парасимпатического влияния, АМо% уменьшилась на 84,4% ($p < 0,05$), что подтверждает снижение активности симпатичес-

кого звена регуляции. Наметилась тенденция к уменьшению АМо/ДХ на 65,2% и ИН на 60,1%, что также свидетельствует о снижении активности симпатического отдела ВНС. При использовании эмоксипина происходило усиление парасимпатических влияний: увеличилось значение SDNN на 127%, а симпатические влияния ослабевали: АМо% уменьшилась на 76% ($p < 0,05$). Наблюдалась тенденция к снижению АМо/ДХ на 59% и ИН на 59%, что указывает на ослабление исходно усиленных симпатических влияний ($p < 0,1$).

Таблица 2.

Некоторые показатели вариабельности сердечного ритма и QTd у больных сахарным диабетом 2 типа.

Показатели	I группа		II группа	
	Исходные значения, мс	Мексидол 1,5 мг/кг, мс	Исходные значения, мс	Эмоксипин 1 мг/кг, мс
QTd	51,43±4,04	31,43±4,04*	56,00±4,00	32,00±4,90*
dQTc	1,63±0,19	0,96±0,16*	1,69±0,22	1,15±0,19
Mean	804,58±38,72	795,90±33,92	793,73±36,48	787,09±34,70
SDNN	18,63±1,36	23,68±1,37*	22,05±2,21	27,91±1,56*
Rmssd	36,05±1,99	38,82±2,12	33,83±2,23	35,16±2,59
SDSD	15,28±1,80	15,05±0,81	19,5±3,7	17,16±2,67
Мода	810,00±38,18	800,00±33,03	796,36±36,36	760,00±36,88
А Мо%	42,33±2,51	35,75±1,87*	53,18±5,19	40,18±2,75*
Дельта X	111,67±24,55	116,67±9,80	145,45±24,58	134,55±12,96
А Мо/ДХ	0,58±0,09	0,38±0,07	0,52±0,13	0,30±0,04
ВПР	0,020±0,002	0,010±0,001	0,010±0,002	0,010±0,001
ИН	0,39±0,07	0,23±0,05	0,33±0,08	0,19±0,02

Примечание: * - достоверность различий $P < 0,05$ к исходным значениям.

ВЫВОДЫ

1. При аллоксановом диабете на фоне метаболических нарушений регистрируются увеличение dQT и усиление тонуса симпатического отдела, снижение парасимпатических влияний ВНС.

2. При применении мексидола (25 мг/кг) и эмоксипина (25 мг/кг) у экспериментальных животных уменьшаются dQT и QTcd.

3. Мексидол и эмоксипин позитивно влияют на показатели вариабельности сердечного ритма при аллоксановом диабете, ограничивают рост активности симпатического влияния и повышают активность парасимпатического отдела ВНС.

4. У больных СД 2 типа регистрируются увеличение dQT и QTcd и преобладание активности симпатического отдела ВНС.

5. Применение мексидола (1,5 мг/кг) и эмоксипина (1 мг/кг) у пациентов с СД 2 типа уменьшает значения dQT и QTcd до нормального уровня и влияет на ВРС: повышает активность парасимпатического отдела и ограничивает симпатические влияния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелянц А.А., Горохова С.Г. // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т.45, № 1. – С. 80-86.
2. Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 29-34.
3. Дедов И.И., Александров А.А. // Сердце. – 2004. – № 1. – С. 5-9.
4. Мкртумян А.М. // Сердце. – 2003. – № 6. – С. 266-271.
5. Карпов В.А., Шубина А.Т. // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 10. – С. 90-95.
6. Попов В.В. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 83-90.
7. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-68.
8. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.В. // Кардиология. – 2002. – № 1. – С. 70-75.

9. Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В. // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 5-9.

10. Макаров Л.М., Колодятова В.Н., Мирошникова Е.Н., Казанцева М.А. // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 4 – С.54-58.

11. Гришаев С.Л., Свистов А.С. // Анналы аритмологии. – 2005. – № 2. – С. 178.

РЕЗЮМЕ

Исследовались показатели ЭНМ (QTd и ВРС) при аллоксановом диабете у крыс и у больных СД 2 типа, а также произведена оценка влияния на эти показатели препаратов с антиоксидантной активностью (мексидола и эмоксипина). Установлено, что при аллоксановом диабете у крыс и у больных СД 2 типа развивается ЭНМ: увеличивается QTd, усиливается тонус симпатического отдела, снижается парасимпатическое влияние вегетативной нервной системы. Изу-

чаемые препараты уменьшают значение QTd, позитивно влияют на показатели ВРС.

ABSTRACT

The parameters of Electrical Instability of Myocardium (QT dispersion and Variability Rhythm of Heart) are investigated at alloxly diabetes of rats in experiment and at the patients with type 2 diabetes, and also the estimation of influence on these parameters of preparations with antioxidant activity (emoxipin and mexidol) is made. In a course of the carried out research is established, that at alloxly diabetes and at diabetes 2 types developed Electrical Instability of Myocardium: is increased QT dispersion, amplifies sympaticus and reduced parasympaticus influence of vegetative nervous system. The investigated preparations reduce meaning QT dispersion, positively influenced on parameters of Variability Rhythm of Heart.

Извещение	Форма № ПД-4
	<p>НП «Объединение специалистов восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация)» (наименование получателя платежа)</p> <p>7702302647 (ИНН получателя платежа) 40703810300000000022 (номер счета получателя платежа)</p> <p>в ООО КБ «Росавтобанк» БИК 044585857</p> <p>(наименование банка получателя платежа)</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810500000000857</p> <p>Годовая подписка на журнал «Вестник восстановительной медицины» 2009 год 6 номеров, с доставкой</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>(номер лицевого счета (код) плательщика)</p> <p>Ф.И.О плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 3600 руб. Сумма платы за услуги 600 руб. 00 коп. 00 коп.</p> <p>Итого 4200 руб. 00 коп. « » 2008 г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.</p> <p style="text-align: right;">Подпись плательщика _____</p>
Кассир	<p>НП «Объединение специалистов восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация)» (наименование получателя платежа)</p> <p>7702302647 (ИНН получателя платежа) 40703810300000000022 (номер счета получателя платежа)</p> <p>в ООО КБ «Росавтобанк» БИК 044585857</p> <p>(наименование банка получателя платежа)</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810500000000857</p> <p>Годовая подписка на журнал «Вестник восстановительной медицины» 2009 год 6 номеров, с доставкой</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>(номер лицевого счета (код) плательщика)</p> <p>Ф.И.О плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 3600 руб. Сумма платы за услуги 600 руб. 00 коп. 00 коп.</p> <p>Итого 4200 руб. 00 коп. « » 2008 г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.</p> <p style="text-align: right;">Подпись плательщика _____</p>
Квитанция Кассир	<p>НП «Объединение специалистов восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация)» (наименование получателя платежа)</p> <p>7702302647 (ИНН получателя платежа) 40703810300000000022 (номер счета получателя платежа)</p> <p>в ООО КБ «Росавтобанк» БИК 044585857</p> <p>(наименование банка получателя платежа)</p> <p>Номер кор./сч. банка получателя платежа 30101810500000000857</p> <p>Годовая подписка на журнал «Вестник восстановительной медицины» 2009 год 6 номеров, с доставкой</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>(номер лицевого счета (код) плательщика)</p> <p>Ф.И.О плательщика _____</p> <p>Адрес плательщика _____</p> <p>Сумма платежа 3600 руб. Сумма платы за услуги 600 руб. 00 коп. 00 коп.</p> <p>Итого 4200 руб. 00 коп. « » 2008 г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.</p> <p style="text-align: right;">Подпись плательщика _____</p>