

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ АМИТРИПТИЛИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

Г.В. Чекмарев, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. кафедрой — д.м.н. проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Целью работы явилось изучение динамики формирования эндотоксемии в системном кровотоке и ее вклада в развитие недостаточности кровообращения при экспериментальных острых отравлениях amitriptylinом. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах. Регистрировали артериальное давление, электрокардиограмму, а также интегральную реограмму с ее первой производной. Токсичность крови исследовали через 60 минут после внутривентриального введения препарата в дозах 2,5; 12,5 и 62,5 мг/кг, определяя содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах, и уровень олигопептидов в сыворотке крови. Установлено, что при остром отравлении amitriptylinом развивается резкое угнетение функции сердечной мышцы, происходит значительное снижение таких показателей системной гемодинамики как ударный индекс, сердечный индекс и удельное периферическое сосудистое сопротивление, сочетающееся с динамичным перераспределением ВНСММ между плазмой и эритроцитами.

Ключевые слова: amitriptylin, острое отравление, эндотоксемия, гемодинамика.

INFLUENCE OF AMITRIPTILIN TOXIC DOSES ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

G.V. Tchekmarev, V.T. Dolgikh
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The purpose of work was studying dynamics of formation endotoxemia in a system blood flow and its contribution to development of insufficiency of a circulation in experimental acute poisonings by amitriptylin. Experiment is executed on white not purebred rats. There have been registered arterial pressure, the electrocardiogram, and also integrated reogram from its first derivative. Toxicity of blood investigated in 60 minutes after intraperitoneal preparation introductions in doses 2,5; 12,5 and 62,5 mg/kg, defining the maintenance of substances of low and average molecular weight (SLAMW) in plasma and on erythrocytes, and level of oligopeptides in blood serum. It is established that in acute amitriptylin poisoning sharp oppression of function of a cardiac muscle develops, there is a considerable decrease in such indicators of systemic hemodynamic as a shock index, a warm index and the specific peripheral vascular resistance combined with dynamical redistribution SLAMW between plasma and erythrocytes.

Keywords: amitriptylin, acute poisoning, endotoxemia, hemodynamic.

Отравления и травмы в структуре летальности занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы [10]. Особенность клинической токсикологии — это раннее установление этиологической принадлежности токсиканта к определенной группе или конкретному веществу, что позволяет максимально быстро удалить яд из организма, применить этиотропную (антидотную) и патогенетическую терапию [1]. В последние годы отмечается существенный рост количества острых пероральных отравлений. В структуре отравлений преобладают интоксикации нейротропными ядами, что составляет 71% от пероральных отравлений, из которых 59% приходится на препараты снотворно-гипнотического и психодисплетического действия [10]. При сохраняющейся высокой летальности интоксикаций тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести (около 15%) основную массу клинических случаев (около 65%) составляют отравления легкой и средней степени тяжести [5]. Гипоксия при интоксикации препаратами нейротропного действия приводит к тяжелым нарушениям метаболизма, цитотоксическим поражениям органов и тканей с развитием синдрома полиорганной недостаточности [5].

Поскольку сведения о влиянии различных доз amitriptylina при острых отравлениях на сердечно-сосудистую систему в литературе освещены недостаточно, представляется актуальным более углубленное изучение патогенеза эндотоксемии и ее влияния на сердечно-сосудистую систему. Также представляется целесообразным исследовать динамику веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в системном кровотоке в тех случаях, когда организм находится еще не в критическом состоянии, а в предшествующем ему периоде с еще обратимыми изменениями в органах и тканях.

Цель работы заключалась в изучении динамики формирования эндотоксемии в системном кровотоке и ее вклада в развитие недостаточности кровообращения

при экспериментальных острых отравлениях amitriptylinом.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 55 белых беспородных крысах-самцах массой 240-260 г, наркотизированных тиопенталом натрия (25 мг/кг внутривентриально). Животные в эксперименте были разбиты на три группы, соответственно вводимой дозе препарата. У животных катетеризировали левую общую сонную артерию и моделировали острое отравление amitriptylinом из расчета 2,5 мг/кг, 12,5 мг/кг и 62,5 мг/кг массы тела внутривентриально. В контрольную группу вошли наркотизированные животные с перевязанной общей сонной артерией. Общая летальность составила 12,7%. Среди причин смерти ведущими явились остановка дыхания и остановка сердца в промежутке от 30 минут до 45 минут после введения препарата.

У всех животных измеряли артериальное давление, регистрировали электрокардиограмму (электрокардиограф «Schiller F 50 AT-1», Швейцария), а также интегральную реограмму с ее первой производной (реоплетизмограф «РПГ 2-02», самописец «НЗ38-4П», Россия). Затем анализировали электрокардиограммы, по записанным реограммам рассчитывали следующие показатели: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Для определения токсичности крови через 60 минут после внутривентриального введения препарата забирала кровь из сонной артерии. Содержание ВНСММ определяли в плазме и на эритроцитах по методу М.Я. Малаховой [6,7]. Для этого крупномолекулярные белки плазмы крови и эритроцитов осаждали 15% раствором трихлоруксусной кислоты и регистрировали спектральную характеристику водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 310 нм (спектрофотометр «СФ-46», Россия). Расчет общего содержания

Влияние амитриптилина на содержание ВНСММ и олигопептидов в крови экспериментальных животных (M±m)

Изучаемый показатель	Группы животных в эксперименте Доза амитриптилина			
	Контроль (n = 10)	2,5 мг/кг (n = 15)	12,5 мг/кг (n = 15)	62,5 мг/кг (n = 15)
ВНСММ плазмы крови, усл. ед.	9,4±0,99	28,8±10,07	24,3±8,25	23,0±5,65*
ВНСММ эритроцитов, усл. ед.	18,1±0,52	40,9±9,95*	49,5±11,19**	55,2±10,75**
Олигопептиды, мг/мл	0,20±0,02	0,22±0,02	0,16±0,02	0,23±0,05

Примечание: ***. ** . * — значимые различия по отношению к контролю (p<0,001; p<0,01; p<0,05).

ВНСММ производили путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинций.

Олигопептиды определяли по Лоури в слабокислом супернатанте, полученном при осаждении белков плазмы 15% раствором трихлоруксусной кислоты [7].

Полученные результаты обработаны методами системного анализа с использованием программы «Statistica-6». Значимость различий средних величин определяли с использованием критерия Стьюдента (t-критерий). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При остром отравлении амитриптилином было выявлено достоверное изменение содержания ВНСММ как в плазме, так и на эритроцитах. Дозы амитриптилина 2,5 и 12,5 мг/кг не вызывали достоверных изменений содержания ВНСММ в плазме. Достоверный прирост концентрации ВНСММ в плазме крови наблюдался лишь при введении амитриптилина в дозе 62,5 мг/кг: при этом содержание ВНСММ увеличилось почти в 1,5 раза относительно контрольных значений (табл. 1).

На эритроцитах содержание ВНСММ возрастало пропорционально дозе вводимого препарата. Следовательно, при остром отравлении амитриптилином происходит не только накопление ВНСММ в крови, но и динамичное перераспределение токсических продуктов между плазмой и гликокаликсом эритроцитов (табл. 1).

Программа экспериментов, направленных на изучение природы ранней токсемии, включала изучение динамики олигопептидов, т.е. веществ белковой природы, относящихся к группе ВНСММ. Нами не было выявлено достоверного изменения их содержания во всех экспериментальных группах.

При анализе ЭКГ, записанных у экспериментальных животных, нами было выявлено достоверное урежение сердечных сокращений. Выраженная брадикардия наблюдалась у животных всех экспериментальных групп (табл. 2). Наибольший уровень снижения ЧСС зарегистрирован в группе животных, которым вводилась максимальная доза препарата (62,5 мг/кг). При анализе ЭКГ нами было отмечено появление экстрасистол и эпизодов атривентрикулярной блокады I степени в группе животных, которым вводилась максимальная доза препарата. В остальных группах каких-либо дополнительных изменений на электрокардиограмме выявлено не было.

При анализе интегральных реограмм нами было выявлено, что УИ, СИ и

УПСС животных после введения токсических доз препарата имели тенденцию к снижению. Так, после введения амитриптилина в дозе 62,5 мг/кг УИ и СИ значительно снижались относительно контрольных значений. Однако следует отметить и тот факт, что при этом УПСС, отражающее состояние сосудистого русла, было снижено умеренно. При введении препарата в дозе 2,5 мг/кг и 12,5 мг/кг УИ и СИ оказались значимо ниже, чем в группе контроля, динамика и уровень снижения показателей были практически аналогичными. УПСС в данных группах был самым низким, по отношению к контролю (табл. 3).

Следует отметить, что для моделирования отравлений средней степени тяжести амитриптилин в большинстве исследований вводился однократно интратонеально в дозе 2/3 ЛД₅₀ (ЛД₅₀ — 99±17,3 мг/кг) [1]. Нами же была предпринята попытка оценить формирование синдрома эндогенной интоксикации и изменения параметров гемодинамики при остром отравлении различными дозами амитриптилина. На основании полученных данных прослеживается определенная динамика показателей ВНСММ в зависимости от вводимой дозы препарата. Так, при введении максимальной дозы (62,5 мг/кг массы тела животного) значительно повышается содержание ВНСММ как на эритроцитах, так и в плазме крови. При введении меньших доз амитриптилина (2,5 мг/кг и 12,5 мг/кг массы тела животного) не происходит достоверного увеличения содержания ВНСММ в плазме крови, но достоверно увеличивается содержание данных молекул на эритроцитах. Таким образом, эритроциты могут являться переносчиками токсических веществ при отравлении разными дозами содержания олигопептидов, а значит и нерегуляторных пептидов, преимущественно катоболического пула, в плазме крови объясняется на данном этапе развития острого отравления амитриптилином минимальными деструктивными изменениями в тканях организма [8]. Более того, при введении амитриптилина в различных дозах отсутствует стадийность в развитии процессов эндогенной интоксикации, которая описана в литературе [6-8], что, по всей видимости, связано с небольшим сроком наблюдения. При высоком уровне эндогенных токсикантов в крови на первый план выходят неспецифические процессы тканевой деструкции с дальнейшим переходом эндотоксикоза в развитую стадию, что требует энергичных лечебных мероприятий, предупреждающих прогрессирование данного синдрома [2].

Все эти процессы имеют особое значение при острых отравлениях химической этиологии, поскольку мембраны митохондрий и эндоплазматического ретикулума, ответственные за метаболизм ксенобиотика, функционируют в условиях, способствующих окислительной деструкции мембранных липидов, определяемых актива-

Показатели ЧСС у экспериментальных животных при остром отравлении амитриптилином в ходе эксперимента (M±m)

Доза амитриптилина	Сроки наблюдения						
	1 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
2,5 мг/кг	270±16,6 ***	275±16,7 ***	276±17,2 ***	281±17,6 ***	256±16,6 ***	236±16,8 ***	242±19,4 ***
12,5 мг/кг	212±4,67 ***	213±10,3 ***	209±11,4 ***	200±5,2 ***	185±7,8 ***	197±14,9 ***	194±21,7 ***
62,5 мг/кг	218±13,7 ***	209±14,7 ***	222±13,8 ***	230±12,4 ***	222±11,5 ***	210±8,5 ***	202±13,1 ***
контроль	333±14,4	332±18,4	332±17,6	340±15,2	338±14,2	345±11,8	343±12,2

Примечание: ***. ** . * — значимые различия по отношению к контролю (p<0,001; p<0,01; p<0,05).

Показатели центральной гемодинамики у экспериментальных животных при остром отравлении амитриптилином (M±m)

Доза амитриптилина	Сроки наблюдения						
	1 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Ударный индекс							
2.5 мг/кг	0,886 ± 0,03*	0,86 ± 0,04*	0,87 ± 0,04*	0,87 ± 0,03*	0,85 ± 0,03*	0,85 ± 0,02**	0,83 ± 0,02**
12.5 мг/кг	0,88 ± 0,04**	0,88 ± 0,03**	0,86 ± 0,02**	0,85 ± 0,03**	0,83 ± 0,02**	0,82 ± 0,02***	0,81 ± 0,03***
62.5 мг/кг	0,457 ± 0,03***	0,50 ± 0,02***	0,51 ± 0,03***	0,55 ± 0,04***	0,52 ± 0,04***	0,52 ± 0,04***	0,51 ± 0,03***
Контроль	0,99 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,05	0,98 ± 0,05	0,99 ± 0,06	0,98 ± 0,05	0,98 ± 0,05
Сердечный индекс							
2.5 мг/кг	203,56 ± 30,87***	151,77 ± 14,68***	186,47 ± 17,11***	185,27 ± 17,49***	187,62 ± 15,57***	178,52 ± 16,14***	181,99 ± 14,34***
12.5 мг/кг	205,24 ± 30,99***	149,95 ± 13,15***	183,42 ± 13,98***	183,27 ± 16,40***	182,79 ± 13,33***	175,22 ± 14,25***	176,16 ± 12,49***
62.5 мг/кг	144,09 ± 9,51***	140,07 ± 8,36***	139,48 ± 4,43***	142,59 ± 8,03***	138,59 ± 7,46***	137,12 ± 5,75***	143,89 ± 8,95***
Контроль	354,6 ± 18,17	354,6 ± 18,3	352,08 ± 18,15	352,8 ± 18,18	355,68 ± 22,68	352,8 ± 17,69	353,52 ± 18,97
Удельное периферическое сопротивление сосудов × 10 ³							
2.5 мг/кг	20,01 ± 2,81 *	23,83 ± 1,93*	19,48 ± 1,69**	19,99 ± 0,21**	19,25 ± 1,71**	20,45 ± 1,97**	19,87 ± 1,93**
12.5 мг/кг	19,90 ± 2,84*	23,93 ± 1,86*	19,49 ± 1,56***	20,08 ± 2,16**	19,53 ± 1,59**	20,62 ± 1,88**	20,31 ± 1,81**
62.5 мг/кг	24,48 ± 1,69	24,96 ± 1,48	24,56 ± 0,74*	24,47 ± 1,41*	24,99 ± 1,09	25,15 ± 1,07	24,39 ± 1,54*
Контроль	27,89 ± 1,45	27,87 ± 1,41	28,05 ± 1,37	27,98 ± 1,34	28,10 ± 1,73	28,01 ± 1,42	28,02 ± 1,50

Примечание: ***. **. * — значимые различия по отношению к контролю (p<0,001; p<0,01; p<0,05).

цией ПОЛ при высоком потреблении кислорода [4].

Эндотоксемия оказывает неблагоприятное влияние на центральную гемодинамику, о чем свидетельствует снижение таких показателей как УИ и СИ при введении токсических доз препарата. Значительное снижение УПСС, происходящее при введении небольших доз амитриптилина (2,5 и 12,5 мг/кг), может привести к глубоким микроциркуляторным нарушениям и спровоцировать дальнейшее ухудшение функции внутренних органов и, в первую очередь, самого сердца [6,11]. В последующем, шунтирование кровотока в тканях может усилить гипоксию, которая, в свою очередь, нарушает функционирование ряда детоксицирующих органов и систем [11]. Помимо всего прочего, можно предположить, что сам амитриптилин и его метаболиты в больших дозах обладают выраженным токсическим действием на сердечно-сосудистую систему [9], преимущественно за счет холинолитического эффекта. Это подтверждается тем, что при введении максимальной дозы

препарата значительно снижались показатели, отражающие вклад непосредственно сердца в гемодинамику (УИ и СИ). Поскольку среди изучаемых показателей центральной гемодинамики УИ и СИ изменялись в числе первых (уже на первой минуте после введения препарата) на фоне развивающегося синдрома эндогенной интоксикации, можно предположить, что эндотоксемия вносит дополнительный вклад в кардиодепрессивное действие амитриптилина.

Таким образом, при остром отравлении амитриптилином происходит динамичное перераспределение ВНСММ между плазмой и эритроцитами. Эритроциты, обладая способностью сорбировать и освобождать со своей клеточной мембраны некоторые фракции ВНСММ, вносят существенный вклад в динамику эндотоксемии. Развивающаяся при остром отравлении амитриптилином эндотоксемия, в основном, оказывает кардиодепрессивное действие, что выражается в резком угнетении функции сердечной мышцы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров М.В. Общие механизмы нейротоксического действия: Автореф. дис... докт. мед. наук. — СПб, 1997. — 28 с.
2. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ельков А.Н. и др. Современные подходы к изучению патогенеза эндотоксикоза при острых экзотических отравлениях // Анест. и реаниматол. — 2005. — № 6. — С. 19-24.
3. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марунов А.М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндогенной интоксикации при острых отравлениях химической этиологии // Анест. и реаниматол. — 2002. — № 2. — С. 9-14.
4. Лужников Е.А., Ильищенко К.К., Толечков П.П. и др. Нарушение процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови при острых отравлениях психотропными препаратами // Анест. и реаниматол. — 2002. — № 2. — С. 20-23.
5. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
6. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) // Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, № 1. — С. 61-64.
7. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе) // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 61-64.
8. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 3-14.
9. Петров С.И., Белова М.В., Лужников Е.А. Влияние гипохлорита натрия на биотрансформацию токсикатов при острых отравлениях психотропными средствами // Анест. и реаниматол. — 2005. — № 6. — С. 29-33.
10. Фомичев А.В., Сосюкин А.Е., Федонюк В.П. и др. Исследование эффективности 5-ти компонентной антиоксидантной рецептуры при отравлениях амитриптилином средней степени тяжести у крыс // Российский биомедицинский журнал. — 2004. — Т. 5. — С. 395-400.
11. Roy T.M., Ossorio M.A., Cipolla L.M. et al. Pulmonary complications after tricyclic antidepressant overdose // Chest. — 1989. — Т. 96, N 4. — P. 853-856.

Адрес для переписки: 644043, Омск ул. Ленина, 12, ОГМА, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии — Чекмарев Герман Викторович — аспирант. Тел. (3812) 23-03-78.
Долгих Владимир Терентьевич — зав. кафедрой, проф., д.м.н.