

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИТРИПТИЛИНА

Г. В. Чекмарев, В. Т. Долгих

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии

Mechanisms of the Cardiotoxic Action of Amitriptyline

G. V. Chekmarev, V. T. Dolgikh

Department of Pathological Physiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development of Russia

Цель исследования — изучить механизмы токсического действия amitriptyline на миокард. **Материал и методы.** Исследования проведены на изолированных, перфузируемых по методу Fallen et al. сердцах 30 белых беспородных крыс. Выполнено две серии экспериментов: в одной серии в раствор Кребса-Хензелейта был добавлен amitriptyline в дозе 250 нг/мл (I группа), в другой концентрации amitriptyline в растворе, проходившем через коронарное русло, составила 1250 нг/мл (II группа). Животных наркотизировали тиопенталом натрия (25 мг/кг внутривенно). **Результаты.** Amitriptyline угнетает сократительную функцию миокарда, что особенно отчетливо выражается при наведении ритма высокой частоты. Это проявляется снижением скоростных и силовых показателей сократимости и ростом диастолического давления в левом желудочке. Amitriptyline снижает эффективность использования глюкозы и увеличивает выделение ферментов в коронарный проток. **Заключение.** Показано, что в основе отрицательного хроно-инотропного эффекта при отравлении amitriptyline лежит гипоергоз, мембранодеструкция и недостаточность ионных насосов кардиомиоцитов. **Ключевые слова:** amitriptyline, острое отравление, изолированное сердце, повреждение миокарда.

Objective: to study the mechanisms of toxic action of amitriptyline on the myocardium. **Material and methods.** Investigations were conducted using the hearts from 30 outbred albino rats, which had been isolated and perfused according to the procedure described by Fallen et al. There were two series of experiments: 1) amitriptyline was added in a dose of 250 ng/ml to Krebs-Henseleit solution (Group 1); 2) the agent was added at another concentration (1250 ng/ml) to the solution passing through the coronary bed (Group 2). The animals were anesthetized with thiopental sodium (25 mg/kg) peritoneally. **Results.** Amitriptyline depresses myocardial contractility, which is particularly obvious with high-rate pacing. This manifests itself as reduced contractile velocity and force-power parameters and elevated left ventricular diastolic pressure. Amitriptyline lowers the efficacy of glucose and increases the release of enzymes into the coronary duct. **Conclusion.** Hypoergosis, membrane destruction, and cardiomyocyte ion pump failure have been shown to underlie negative chronotropic and inotropic effects in amitriptyline poisoning. **Key words:** amitriptyline, acute poisoning, isolated heart, myocardial damage.

Первые случаи острого отравления психотропными препаратами отмечены в 50-х годах прошлого столетия [1]. В последние годы увеличивается число отравлений новыми препаратами с психотропным эффектом: amitriptyline, азалептином, финлепсином. В настоящее время такие нозологические формы занимают одно из ведущих мест в общей структуре отравлений «лекарственной этиологии», составляя, по данным Всемирной организации здравоохранения, от 10 до 15% [2]. Токсичность amitriptyline, как и всех трициклических антидепрессантов, обусловлена, в первую очередь, их высокой способностью связываться с белками крови (до 96%), а также длительным периодом полувыведения из организма, который для amitriptyline составляет, по данным литературы, от 31 до 46 часов [2].

Цель настоящего исследования — изучить механизмы токсического действия amitriptyline на миокард.

Материал и методы

Исследования проведены на модели изолированного изолюмически сокращающегося сердца белых беспородных крыс по методу E. L. Fallen et al. (1967) [3]. Было проведено две серии экспериментов. В одной серии (I группа) в раствор Кребса-Хензелейта был добавлен amitriptyline в дозе 250 нг/мл, исходя из того, что средняя терапевтическая концентрация amitriptyline в крови при назначении терапевтических доз составляет 250 нг/мл [5]. В другой — концентрация amitriptyline в растворе, проходившем через коронарное русло, составила 1250 нг/мл (II группа). Таким образом, проведение подобных экспериментов позволило оценить непосредственное влияние amitriptyline на сократимость и метаболизм изолированного сердца.

Эксперименты выполнены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 210–250 г, наркотизированных тиопенталом натрия (25 мг/кг внутривенно). Через 15 минут после наркотизации животного выполняли срединную торакотомию, сердце быстро извлекали и погружали с целью кардиopleгии в охлажденный до 2–4°C раствор Кребса-Хензелейта. Предсердия частично удаляли, а сердце фиксировали, надев аорту на канюлю перфузионной уста-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Чекмарев Герман Викторович
E-mail: gtcchkmar@narod.ru

Влияние перфузии амитриптилином на сократимость миокарда, Me (LQ; HQ)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования				
	до перфузии с амитриптилином	15 мин перфузии с амитриптилином	300 мин ⁻¹	400 мин ⁻¹	500 мин ⁻¹
Контроль (n=10)					
СД, мм рт. ст.	66,0 (57,0; 78,0)	66,0 (57,0; 78,0)	71,5 (65,0; 80,0)	79,5 (74,0; 87,0)	81,0 (76,0; 90,0)
ДД, мм рт. ст.	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	5,0 (4,0; 6,0)	8,0 (5,0; 10,0)	11,5 (10,0; 13,0)
РД, мм рт. ст.	64,0 (54,0; 74,0)	64,0 (54,0; 74,0)	65,5 (58,0; 77,0)	71,5 (65,0; 79,0)	69,0 (66,0; 78,0)
dp/dt, мм рт. ст./с	1765(1680; 1900)	1765(1680; 1900)	Дефект диастолы, мм рт. ст.×с		
-dp/dt, мм рт. ст./с	1550(1450; 1650)	1550 (1450; 1650)	9,9 (8,9; 10,4)		
250 нг/мл (n=10)					
СД, мм рт. ст.	60,0 (41,0; 65,0)	34,0*# (30,0; 43,0)	38,0*# (33,0; 41,0)	33,0*# (32,0; 42,0)	29,0*# (25,0; 41,0)
ДД, мм рт. ст.	4,0 (3,0; 6,0)	8,0*# (5,0; 16,0)	8,0*# (5,0; 15,0)	8,0 (6,0; 13,0)	13,0*# (7,0; 14,0)
РД, мм рт. ст.	56,0 (38,0; 64,0)	25,0*# (15,0; 35,0)	26,0*# (18,0; 34,0)	28,0*# (24,0; 29,0)	20,0*# (19,0; 28,0)
dp/dt, мм рт. ст./с	1650 (1450; 1770)	1380* (1300; 1670)	Дефект диастолы, мм рт. ст.×с		
-dp/dt, мм рт. ст./с	1860 (1670; 2050)	1120* (1030; 1150)	8,5*(5,4; 9,6) 25,4*(18,2; 32,4)		
1250 нг/мл (n=10)					
СД, мм рт. ст.	62,5 (46,0; 64,0)	39,0*# (35,0; 54,0)	44,0*# (38,0; 57,0)	24,5*# (23,0; 31,0)	15,0*# (13,0; 18,0)
ДД, мм рт. ст.	5,0 (4,0; 5,0)	7,5* (5,0; 9,0)	8,5 (6,0; 11,0)	9,0 (5,0; 12,0)	13,5*# (12,0; 19,0)
РД, мм рт. ст.	57,0 (42,0; 69,0)	29,5*# (27,0; 49,0)	33,5*# (31,0; 48,0)	19,5*# (16,0; 20,0)	7,5*# (6,0; 11,0)
dp/dt, мм рт. ст./с	1727 (1625; 1775)	1127*# (992; 1255)	Дефект диастолы, мм рт. ст.×с		
-dp/dt, мм рт. ст./с	1242 (1197; 1287)	820*# (729; 898)	6,5* (4,4; 7,6)	35,9* (25,8; 40,5)	59,6* (55,4; 70,4)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к контролю; # – $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к исходному уровню.

новки. Межпредсердную перегородку прошивали с целью устранения импульсов из синоатриального узла. Через частично резецированное левое предсердие в левый желудочек вводили латексный баллончик, 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, 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 электрокардиостимулятор ЭС-50-1. Латексный баллончик соединяли с датчиком монитора Mindray MEC-1200 для регистрации давления в левом желудочке. На основании графического материала рассчитывали комплекс силовых (систолическое, диастолическое и развиваемое давление) и скоростных (+ dp/dt max – максимальная скорость увеличения и – dp/dt max – максимальная скорость снижения внутрижелудочкового давления), а также дефект диастолы, позволявшие оценивать сократительную функцию сердца [3].

Помимо регистрации давления в левом желудочке, на различных этапах эксперимента забирали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло и определяли в них содержание глюкозы, лактата, пирувата, активность аланиновой аминотрансферазы (АлТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (КК-МВ).

Контролем служили сердца 10 интактных животных, наркотизированных тиопенталом натрия, которые перфузировали раствором Кребса-Хензелейта без добавления амитриптилина, используя те же самые методические приемы.

Полученные результаты обработаны методами системного анализа с использованием программы «Statistica-6». В связи с ненормальным распределением изучаемых показателей в динамическом ряду, достоверность различий средних величин определяли с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни (для несвязанных пар) и Вилкоксона (для связанных пар) с расчетом медианы (Me), верхнего (HQ) и нижнего (LQ) квартилей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

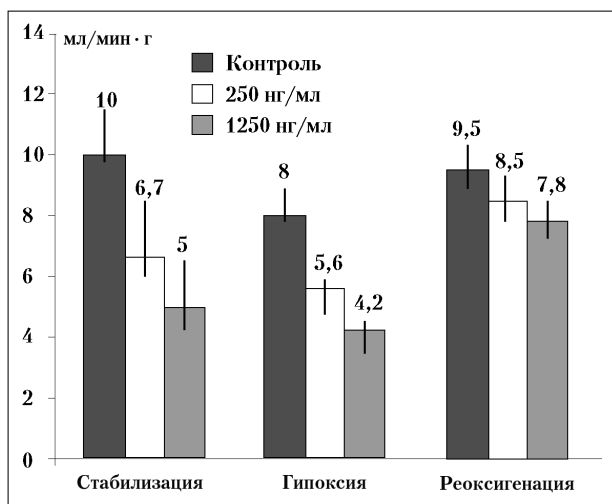
Через 15 минут перфузии с добавлением амитриптилина в раствор Кребса-Хензелейта отмечалось угне-

тение сократительной функции миокарда левого желудочка, что выражалось в снижении систолического и развиваемого давлений (табл. 1). Так, в I группе систолическое давление снизилось на 49%, а развиваемое давление – на 61% по отношению к контролю. Во II экспериментальной группе степень снижения данных показателей была менее значительной: на 41 и 54%, соответственно. Также наблюдался достоверный рост в желудочке диастолического давления: в 2,6 раза и 2,5 раза соответственно, и выявлялось снижение скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Скорость сокращения к концу перфузии уменьшилась в I группе на 16,4%, скорость расслабления – на 39,8%, а во II экспериментальной группе – на 34,8% и 34%, соответственно (табл. 1).

Помимо этого, методика эксперимента на изолированном изоволюмически сокращающемся сердце позволяет оценить коронарный проток (табл. 2). При исследовании объемной скорости коронарного протока было отмечено уменьшение его интенсивности под влиянием амитриптилина. Так, уже к концу 15-й мин перфузии раствором, содержащим амитриптин, объемная скорость перфузата через изолированные сердца в I экспериментальной группе уменьшилась на 33% по отношению к контрольной группе, а во II группе снизилась почти вдвое (см. рисунок).

Снижение объемной скорости при перфузии изолированных сердец раствором Кребса-Хензелейта, содержащим амитриптин, вероятнее всего, связано с влиянием амитриптилина на тонус гладкомышечных клеток коронарных артерий с развитием относительного дефицита оксида азота [6–8] и спазма.

Для выяснения причин нарушений сократительной функции миокарда проводили пробы с навязыванием ритмов высокой частоты (300, 400, 500 мин⁻¹) на фоне продолжавшейся перфузии амитриптилином.



Влияние амиотриптилина и гипоксической перфузии на коронарный проток.

По оси абсцисс – этапы эксперимента; по оси ординат – коронарный проток (мл/мин×г) Me (LQ; HQ).

Сердца животных опытных групп отвечали выраженным отрицательным хроно- и инотропными эффектами (табл. 1). При частоте стимуляции 500 мин⁻¹ в обеих опытных группах происходило выраженное снижение систолического (на 65% и 81,5%) и развиваемого (на 71 и 90%) давлений относительно показателей контрольной группы (табл. 1). При этом наиболее выраженное снижение как систолического, так и развиваемого давлений происходило во II группе. Диастолическое давление в I группе увеличивалось относительно исходных значений в 1,6 раза (табл. 1), во II группе – в 1,8 раза по отношению к исходным значениям.

При навязывании ритма высокой частоты в опытных группах дефект диастолы начинал появляться при повышении частоты стимуляции до 300 мин⁻¹, а при час-

тоте 500 мин⁻¹ наблюдался в 100% случаев и был увеличен по сравнению с контролем. Так, в I группе дефект диастолы увеличился в 2,6 раза, во II группе дефект диастолы был в 6 раз больше, чем в группе контроля (табл. 1).

Для выяснения возможных механизмов кардиодепрессии при остром отравлении различными дозами амиотриптилина нами были проведены исследования, позволившие оценить энергетический обмен миокарда, а также выход ряда ферментов в коронарный проток. Как следует из табл. 2, изолированные сердца животных при добавлении к раствору Кребса-Хензеляита амиотриптилина в разных дозах значительно больше потребляли глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого желудочком давления, т. е. на единицу выполняемой функции. Потребление глюкозы увеличивалось пропорционально возрастанию дозы амиотриптилина: то есть для обеспечения даже более низкой функции (по сравнению с контролем) кардиомиоцитам сердец отравленных животных требуется гораздо больше энергетических субстратов [4] (табл. 2). При этом данные таблицы наглядно иллюстрируют дозозависимый эффект развившихся повреждений миокарда.

Повышение выделения изолированными сердцами отравленных животных в проток лактата на 15-й минуте перфузии амиотриптилином (в 2,1 раза и 5,2 раза от контрольных значений) свидетельствует о выраженном нарушении процессов утилизации глюкозы в цикле Кребса [9]. Выделение в проток больших количеств пирувата, в свою очередь, подтверждает факт нарушения утилизации глюкозы кардиомиоцитами сердец животных [4, 9].

Таким образом, амиотриптилин в высоких дозах усиливает анаэробный гликолиз в кардиомиоцитах, а также приводит к нарушениям молекулярных механизмов транспорта энергии в клетках миокарда путем ин-

Таблица 2

Влияние амиотриптилина на потребление глюкозы, выделение лактата пирувата и ферментов в коронарный проток изолированными сердцами крыс, Me (LQ; HQ)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования	
	до перфузии с амиотриптилином	15 минут перфузии с амиотриптилином
	Контроль	
Глюкоза, ммоль/мин кг	142,1 (135,0; 145,0)	–
Лактат, ммоль/мин кг	41,0 (39,0; 46,0)	–
Пируват, ммоль/мин кг	2,0 (1,0; 3,1)	–
АСТ, ммоль /мин г	1,9 (1,5; 2,6)	–
ЛДГ, ммоль / мин г	0,5 (0,3; 1,0)	–
КК-МВ, МЕ	1,4 (1,0; 1,7)	–
	I группа (250 нг/мл)	
Глюкоза, ммоль/мин кг	155,2 (138,1; 169,8)	205 [#] (198; 210)
Лактат, ммоль/мин кг	65,5 (43,2; 76,1)	88,5 ^{*#} (84,1; 92,1)
Пируват, ммоль/мин кг	4,4 (2,9; 6,4)	18,1 ^{*#} (15,4; 19,1)
АСТ, ммоль /мин г	1,5 [*] (1,1; 2,4)	2,4 ^{*#} (2,3; 2,4)
ЛДГ, ммоль / мин г	0,2 (0,1; 0,3)	1,0 ^{*#} (0,9; 1,1)
КК-МВ, МЕ	1,5 (1,3; 2,1)	1,7 ^{*#} (1,6; 1,9)
	II группа (1250 нг/мл)	
Глюкоза, ммоль/мин кг	151,2 (141,2; 160,1)	270 ^{*#} (250; 298,0)
Лактат, ммоль/мин кг	46,1 (41,2; 51,4)	220,1 ^{*#} (198; 245)
Пируват, ммоль/мин кг	3,4 [*] (2,1; 4,1)	34,1 ^{*#} (33,1; 37,1)
АСТ, ммоль /мин г	1,5 (0,9; 1,8)	3,5 ^{*#} (3,4; 3,6)
ЛДГ, ммоль / мин г	1,7 (1,1; 2,5)	2,3 ^{*#} (2,1; 2,4)
КК-МВ, МЕ	1,1 (0,9; 1,8)	1,9 ^{*#} (1,8; 2,0)

гибирования отдельных ферментов креатинкиназного челночного механизма [4, 9]. Кроме того, повышенный выход пирувата в коронарный проток косвенно свидетельствует о повреждении митохондрий кардиомиоцитов под влиянием amitriptilina [10].

Перфузия изолированных сердец различными дозами amitriptilina вызывает не только нарушения энергетического обмена миокарда, но и увеличивает выход ферментов (АсАТ, ЛДГ, КФК-МВ) в коронарный проток (табл. 2). Утечка ферментов в коронарный проток находится также в прямой зависимости от введенной дозы препарата. В период перфузии amitriptilinom дозозависимо возрастал выход ферментов в коронарный проток. К 15-й минуте перфузии в обеих экспериментальных группах выход АСТ возрос в 1,3 раза и в 1,8 раза по отношению к контролю. Содержание ЛДГ увеличилось в 2 и 4,6 раза, а КК-МВ фракции в 1,2 раза и 1,35 раз по отношению к контролю. Как известно, увеличение выхода в коронарный проток ферментов различной ультраструктурной локализации указывает на повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов [4].

В опытах на изолированных сердцах крыс в период перфузии amitriptilinom отмечается выраженное снижение сократительной функции миокарда, наблюдающееся в период стабилизации и усугубляющееся при навязывании ритма высокой частоты и гипоксии, что проявляется выраженным снижением скоростных и силовых показателей сократимости и ростом диастолического давления в левом желудочке. Кроме того, в этот период выявлялись нарушения метаболизма миокарда, выражавшиеся в изменении концентрации метаболитов углеводного обмена в коронарном перфузате при повышении потребления глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого желудочком давления, и увеличении выхода ферментов в коронарный проток.

Таким образом, amitriptilin оказывает угнетающее влияние на сократительную функцию миокарда изолированных сердец. Нарушения как сократительной функции сердца, так и диастолического расслабления

миокарда связаны напрямую с действием amitriptilina, при котором происходят нарушения гликолитических процессов, возникает энергетический дефицит, что вызывает ингибирование ферментов, участвующих в трансмембранном переносе кальция и может вызвать его накопление в саркоплазме [11, 7] с развитием контрактур, что убедительно подтверждается ростом диастолического давления на всех этапах эксперимента в опытных группах. После возобновления перфузии оксигенированным раствором Кребса-Хензелята не наблюдалось полного восстановления сократительной функции миокарда, что может быть следствием нарушения биоэнергетики сердца, а также функции мембранных ионных насосов кардиомиоцитов [12, 13].

Выводы

В опытах на изолированных сердцах крыс в период перфузии amitriptilinom отмечается выраженное снижение сократительной функции миокарда, наблюдающееся в период стабилизации и усугубляющееся при навязывании ритма высокой частоты, что проявляется выраженным снижением скоростных и силовых показателей сократимости и ростом диастолического давления в левом желудочке.

Нарушения, как сократительной функции сердца, так и диастолического расслабления миокарда связаны напрямую с действием amitriptilina. При этом происходят нарушения гликолитических процессов, возникает энергетический дефицит, что вызывает ингибирование ферментов, участвующих в трансмембранном переносе кальция и может вызвать его накопление в саркоплазме с развитием контрактур.

В основе отрицательного хроно-инотропного эффекта при остром отравлении amitriptilinom лежит недостаточность мембранных насосов, в первую очередь, Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, обусловленного токсическим действием amitriptilina.

Литература

1. *Алехнович А. В., Ильяшенко К. К., Ельков А. Н. и соавт.* Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология* 2009; V (1): 58–60.
2. *Kisely S., Cox M., Campbell L. A. et al.* An epidemiologic study of psychotropic medication and obesity-related chronic illnesses in older psychiatric patients. *Can. J. Psychiatry* 2009; 54 (4): 269–274.
3. *Fallen E. L., Elliott W. C., Gorlin R.* Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22 (4): 836–839.
4. *Долгих В. Т.* Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002.
5. *Miyamoto S., Duncan G. E., Marx C. E., Lieberman J. A.* Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry* 2005; 10 (1): 79–104.
6. *Seeger D. L.* A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol. Rev.* 2006; 25 (4): 283–296.
7. *Somberg T. C., Arora R. R.* Depression and heart disease: therapeutic implications. *Cardiology* 2008; 111 (2): 75–81.
8. *Zemrak W. R., Kenna G. A.* Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65 (11): 1029–1038.
9. *Долгих В. Т.* Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. *Бюл. СО РАМН* 2001; 1: 73–81.
10. *Langou R. A., Van Dyke C., Tahan S. R., Cohen L. S.* Cardiovascular manifestations of tricyclic antidepressant overdose. *Am. Heart J.* 1980; 100 (4): 458–464.
11. *Takehara N., Makita N., Kawabe J. et al.* A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J. Intern. Med.* 2004; 255 (1): 137–142.
12. *Gurevitz O., Glikson M.* Cardiac resynchronization therapy: A new frontier in the management of heart failure. *Isr. Med. Assoc. J.* 2003; 5 (8): 571–575.
13. *Щербакова Л. Н., Чернышева Г. Г., Никифоров Ю. В., Молчанова Л. В.* Липопротеиды крови при хирургической реваскуляризации миокарда. *Общая реаниматология* 2008; IV(2): 33–37.

Поступила 02.02.11