

**ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ
ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ
ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ**

Алешина О.И., Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Федонюк В.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая д. 4, 8-812-775-02-88, gniiivm_15@mil.ru;

Резюме. Изучена динамика изменений показателей функции сердечно сосудистой системы при передозировке селективного агониста α_2 -адренорецепторов дексметомидина (ДДМ), применяемого в клинической практике в качестве компонента комбинированной анестезии, а также для достижения глубокой седации при проведении сложных диагностических процедур. Установлено значительное снижение частоты сердечных сокращений, значений артериального давления, объема периферического кровообращения, а также увеличение уровня тропонина в крови животных (беспородные белые крысы самцы) при внутривенном введении ДДМ в дозе 0,15 мг/кг, вызывающей наступление глубокой седации у крыс с потерей способности самостоятельно передвигаться и реагировать на внешние раздражители. Анализ данных электрокардиографии выявил признаки ишемии миокарда. Изучено влияние антагонистов α_2 -адренорецепторов, обладающих различной селективностью и сродством к α_2 -адренорецепторам, на показатели функции сердечнососудистой системы и сроки восстановления ортостатического положения при передозировке ДДМ. Выявлено, что атипамезол и эфароксан проявляли большую эффективность по сравнению с идазоксаном и йохимбином по скорости отмены состояния глубокой седации, и восстановлению способности к самостоятельному передвижению. Показано, что при применении атипамезола и эфароксана в дозе 0,75 мг/кг происходит быстрое восстановление показателей функции сердечно сосудистой системы. Кроме того, применение данного антагониста α_2 -адренорецепторов позволяло предотвратить развитие ишемических изменений в миокарде. Таким образом, результаты исследований, позволяют рассматривать атипамезол и эфароксан как перспективные для разработки лекарственных форм препаратов для оказания неотложной помощи при передозировке дексметомидином в клинической практике.

Ключевые слова: передозировка дексметомидином, атипамезол, анестезия, сердечно-сосудистая система, антагонисты α_2 -адренорецепторов.

THE EFFECT OF α_2 -ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS ON CARDIOVASCULAR SYSTEM FUNCTION INDICATORS IN THE EVENT OF AN OVERDOSE OF DEXMEDETOMIDINE

Aleshina O.I., Vengerovich N. G., Judin M. A., Fedonyuk V.P.

State Research Testing Institute of Military Medicine

Abstract. The dynamics of changes of cardiovascular system functioning following overdose of selective α_2 -adrenoreceptor agonist – dexmedetomidine (DDM), that is used in clinical practice as a component of combined anesthesia as well as for achievement of deep sedation following complicated diagnostic procedures was studied. The significant decrease of heart contraction, values of blood pressure, peripheral circulation as well as increase of troponin in animal blood (white outbred male mice) at 0,15 mg/kg of intravenous dexmedetomidine injection, inducing deep sedation in rats with loss of ability to move independently and react on external stimulus was revealed. Electrocardiography data analysis showed the signs of miocard ischemia. The influence of α_2 -adrenoreceptor antagonists, having various selectivity and affinity to α_2 -adrenoreceptors, on values of cardiovascular system functioning and recovery periods of orthostatic position following DMM overdosing is studied. It was revealed that atipamezole and efaroxan showed more effectiveness in comparison with idazoxan and yohimbium according to withdrawal rate of deep sedation state and recovery of ability for self-contained movement. It was shown that following atipamezole and efaroxan therapy at a dose 0,75 mg/kg a rapid recovery of cardiovascular system takes place. Moreover, the application of this α_2 -adrenoreceptor antagonist allows one to prevent the development of ischemic changes in myocardium. Thus, the research results allow us to consider atipamezole and efaroxan as perspective drugs for the development of dosage forms for emergency medical aid following dexmedetomidine overdosage in clinical practice.

Key words: dexmedetomidine overdosage, atipamezole, anesthesia, cardiovascular system, α_2 - adrenoreceptor antagonists

Введение.

Дексмететомидин (ДММ) – селективный агонист α_2 -адренорецепторов, в настоящее время находит широкое применение в клинической практике в качестве компонента комбинированного наркоза, средства послеоперационной анальгезии и седации при выполнении сложных диагностических процедур [1]. Данные исследований по доклиническому исследованию и клиническому применению ДММ свидетельствуют о

высокой переносимости препарата в терапевтических дозах [1–3]. При применении в дозах, превышающих терапевтические, ДММ вызывает выраженную брадикардию, гипотонию [4] и приводит к уменьшению объема периферического кровообращения. [5, 6]. Эти нарушения могут вызвать развитие критических состояний, что требует наличия средств для их медикаментозной коррекции.

Цель исследования – изучить эффективность применения различных антагонистов α_2 -адренорецепторов при развитии нарушений функции сердечно-сосудистой системы, вызванной внутривенным введением дексметомидина в дозе 0,15 мг/кг лабораторным крысам-самцам.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 160 белых нелинейных крысах массой 180-220 г (питомник Рапполово) в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) и «Правилами лабораторной практики» (2016). Исследование эффективности антагонистов α_2 -адренорецепторов проводили после однократного в/в введения ДММ (Sigma-Aldrich) в дозе 0,15 мг/кг, в которой по результатам предварительных испытаний вызывал выраженный седативный эффект, сопровождающийся прекращением двигательной активности и способности реагировать на внешние раздражители у всех животных в группе.

В работе использовали следующие субстанции антагонистов α_2 -адренорецепторов, производства Sigma-Aldrich:

- атипамезол – высокоэффективный, селективный и специфический антагонист центральных и периферических α_2 -адренорецепторов;
- идазоксан гидрохлорид – антагонист α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов, агонист I_2 -имидазолиновых рецепторов;
- йохимбин – антагонист α_2 -адренорецепторов, агонист имидазолиновых рецепторов;
- эфароксан – стереоизомер атипамезола.

Водные растворы антагонистов α_2 -адренорецепторов вводили внутримышечно (в/м) в дозах 0,0375; 0,075; 0,15; 0,75; 1,50; 12; 24 мг/кг в латеральную поверхность бедра в объеме 1 мл на 1 кг массы животного через 1 мин после внутривенного введения ДММ. Контрольная группа получала физиологический раствор. Регистрировали скорость восстановления ортостатического положения животных, параметры электрокардиограммы (ЭКГ), показатели артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (в % от исходных значений), объем кровообращения в периферических сосудах (мл), уровень тропонина в крови (нг/мл).

Глубину седации оценивали по степени утраты двигательной активности и способности реагировать на внешние раздражители (прикосновение, резкие звуки). Регистрацию ЭКГ у крыс проводили с помощью системы неинвазивного измерения ЭКГ у мелких лабораторных животных Emka Technologies (Франция) при фиксации конечностей на электродах-пластинах. Сбор и обработку данных проводили с помощью программного обеспечения ioh 2.8 и esgAuto 3.1. Параметры АД регистрировали на компьютерном 4-х канальном контроллере «CODA» (Kent Scientific, США). Измерение объема периферического кровообращения осуществляли волюметрическим методом с помощью специальных датчиков, фиксирующих интенсивность потока и объем крови в хвосте животных. Данные регистрировали после акклиматизационного цикла из 5 измерений.

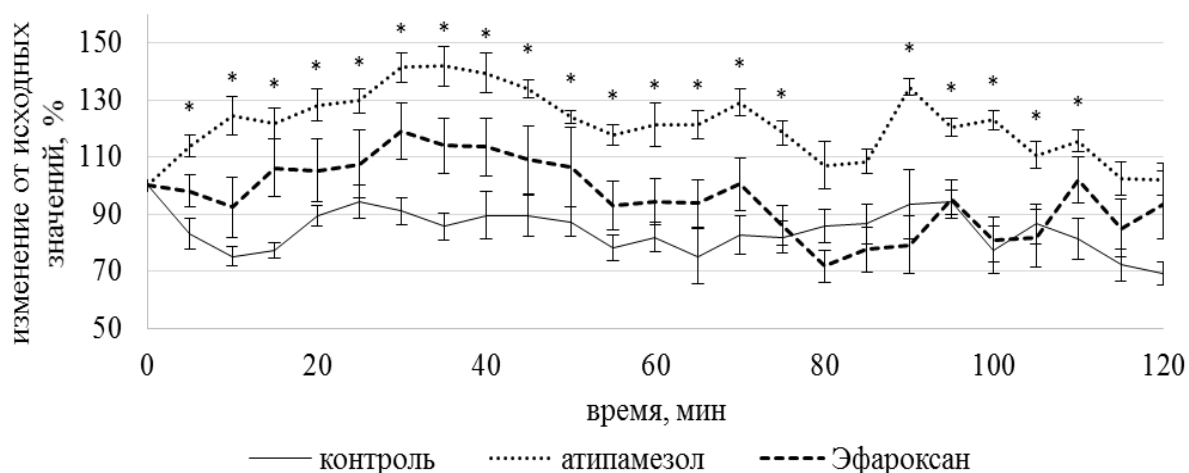
Уровень тропонина в смешанной крови, полученной при прокалывании скарификатором подъязычной вены, измеряли с применением одноразовых картриджей на портативном биохимическом анализаторе i-STAT-300.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистическим критерием принимали нулевую гипотезу. Проверку нормальности распределения данных в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки однородности дисперсий применяли критерий Фишера и тест Левена. В качестве мер центральных тенденций для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводили оценку средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также медианы с определением 25 и 75 % процентилей. Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение мер центральных тенденций выполняли методом дисперсионного анализа с использованием апостериорных критериев Тьюки / Даннета, или ранговых меток Вилкоксона, критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты оценки активности антагонистов α_2 -адренорецепторов по способности восстанавливать способность к самостоятельному передвижению, нарушенного ДММ в дозе 0,15 мг/кг (контроль $58,29 \pm 1,54$ мин), показали эффективность всех исследуемых антагонистов α_2 -адренорецепторов. Однако, наибольшим быстродействием по сравнению с контролем обладают атипамезол в дозе 0,75 мг/кг и идазоксан в дозе 1,5 мг/кг, которые приводят к реверсии состояния седации и возвращению способности самостоятельно передвигаться через $5,04 \pm 0,1$ и $8,42 \pm 1,5$ мин соответственно. Максимальная эффективность эфароксана

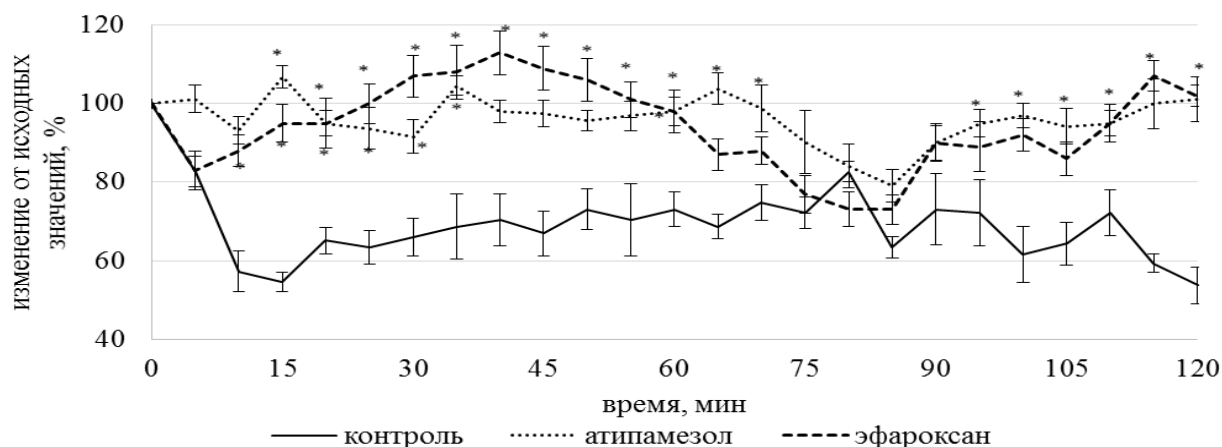
зафиксирована при его применении в дозе 0,75 мг/кг, при этом срок восстановления двигательной активности животных составил $16,46 \pm 2,21$ минут. Йохимбин наиболее эффективен в дозе 12,0 мг/кг. Скорость восстановления двигательной активности в этой группе составила $22,34 \pm 1,87$ мин. Различия с группой контроля статистически значимы при $p < 0,05$. В целом эффективность антагонистов α_2 -адренорецепторов по срокам восстановления ортостатического рефлекса можно расположить в следующем порядке: атипамезол > идазоксан > эфароксан > йохимбин.

В следующей серии экспериментов оценивали влияние атипамезола и эфароксана, как наиболее эффективных препаратов из группы антагонистов α_2 -адренорецепторов, на восстановление показателей функции CCC при их внутримышечном введении в дозе 0,75 мг/кг через 1 мин после внутривенного применения ДММ в дозе 0,150 мг/кг. Изменения основных показателей центральной гемодинамики экспериментальных животных представлены на рисунках 1-3.



* - Различия с группой контроля статистически значимы при $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика изменений систолического артериального давления у крыс под влиянием атипамезола и эфароксана при их в/м введении в дозе 0,75 мг/кг через 1 мин после в/в применения ДММ в дозе 0,15 мг/кг, ($M \pm SD$, $n=8$)



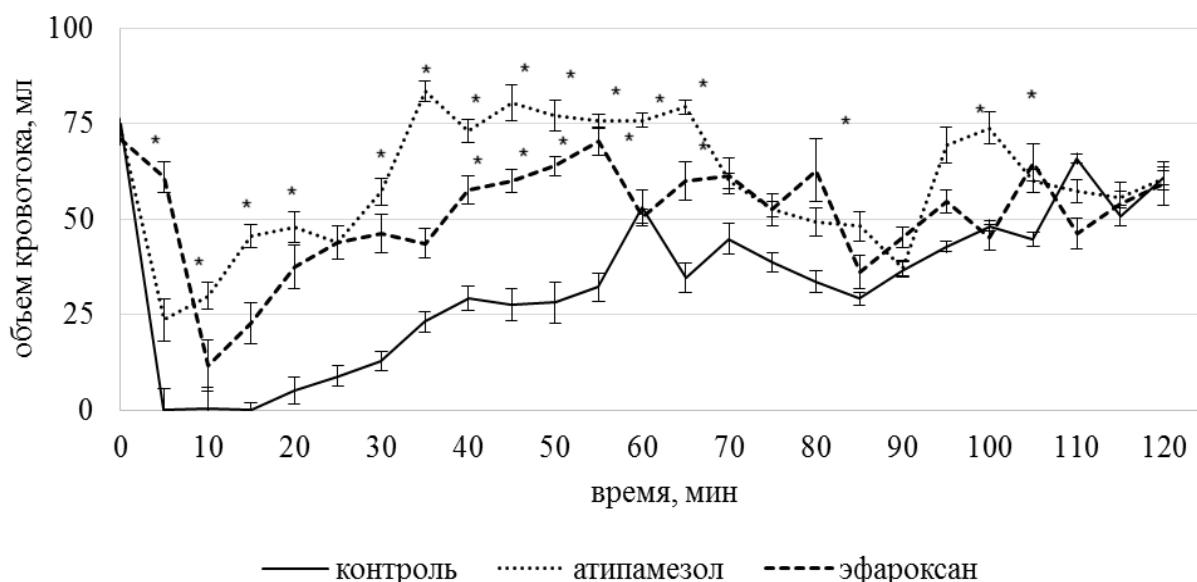
* - Различия с группой контроля статистически значимы при $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика ЧСС у крыс под влиянием атипамезола и эфароксана при их в/м введении в дозе 0,75 мг/кг через 1 мин после в/в применения ДММ в дозе 0,15 мг/кг, ($M \pm SD$, $n=8$)

Установлено, что атипамезол в течение 15 мин статистически значимо, по сравнению с группой контроля увеличивал показатели систолического артериального давления (АДс). При этом в период с 20 по 55 мин регистрировали значительное увеличение АДс (до 140 % от исходных значений, $p < 0,05$). В группе животных, получавших эфароксан резкого подъёма АДс не выявлено. В период до 75 мин после применения эфароксана значения АДс регистрировали в пределах 90-100 % от исходных значений, при дальнейшем наблюдении фиксировали повторное снижение показателей АДс до показателей контрольной группы, получавшей только ДММ.

При исследовании влияния атипамезола и эфароксана на ЧСС выявлено, что оба препарата статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивали данный показатель с 10 по 80 мин наблюдения по сравнению с контрольной группой (рисунок 2). Статистически значимых отличий по динамике ЧСС между группами с применением атипамезола и эфароксана не выявили.

Выявлено положительное влияние антагонистов α_2 -адренорецепторов на периферическое кровообращение (рисунок 3). Так, в группах животных, получавших атипамезол и эфароксан, в первые 10 мин после их введения на фоне применения ДММ, несмотря на снижение объема кровотока, спазма периферических сосудов зафиксировано не было.



* - Различия с группой контроля статистически значимы при $p < 0,05$

Рис. 3. Динамика объёма кровотока в хвостовых сосудах крыс под влиянием атипамезола и эфароксана при их в/м введении в дозе 0,75 мг/кг через 1 мин после в/в применения ДММ в дозе 0,15 мг/кг, ($M \pm SD$, $n=8$)

При исследовании электрической активности сердца на ЭКГ в группах животных, получавших атипамезол и эфароксан, регистрировали признаки ишемии миокарда (выраженные изменение формы зубца Т, депрессия сегмента ST), которые исчезали к 20-й минуте наблюдения. В контрольной группе наряду с изменением комплекса QRS, признаки ишемии регистрировали на протяжении всего периода наблюдения (120 мин).

Выявленные на ЭКГ признаки ишемии в совокупности с изменением гемодинамических показателей на фоне выраженной брадикардии свидетельствуют о высокой вероятности развития острого нарушения коронарного кровообращения. Что подтверждается повышенным уровнем в плазме крови экспериментальных животных белка тропонина – кардиоспецифического маркера некроза миокарда (таблица).

Таблица – Динамика уровня тропонина в крови крыс после в/в применения ДММ в дозе 0,15 мг/кг на фоне применения атипамезола и эфароксана при их в/м введении в дозе 0,75 мг/кг ($M \pm SD$, $n=8$)

Сроки отбора крови после введения исследуемых препаратов, ч	Содержание тропонина в образце, нг/мл		
	Контроль (физраствор)	Атипамезол	Эфароксан
Контрольные значения	0,00	0,00	0,00
0,5	$0,03 \pm 0,01$	0,00	$0,04 \pm 0,01$
1	$0,12 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,01^*$	$0,01 \pm 0,01^*$

1,5	0,64±0,05	0,06±0,02*	0,02±0,015*
2	0,32±0,03	0,04±0,01*	0,07±0,02*
2,5	0,46±0,04	0,00	0,05±0,01*
3	0,26±0,01	0,00	0,04±0,02*
3,5	0,14±0,06	0,00	0,13±0,08
Примечание: *- различия с группой контроля статистически значимы при $p<0,05$.			

Показано, что атипамезол, по сравнению с эфароксаном, обладал более выраженными кардиопротекторными свойствами. На фоне приема атипамезола при передозировке ДММ плазменные концентрации тропонина не достигали диагностически значимого уровня.

Таким образом, в результате проведенного экспериментального исследования специфической активности антагонистов α_2 -адренорецепторов показано, что наиболее перспективными при разработке лекарственных форм для применения в клинической практике в объеме оказания неотложной медицинской помощи в условиях передозировки дексмедетомидина следует считать высокоселективные антагонисты α_2 -адренорецепторов – атипамезол и эфароксан. Их применение у экспериментальных животных в дозе 0,75 мг/кг при передозировке дексмедетомидином способствует быстрому восстановлению показателей функции сердечно-сосудистой системы, а также предотвращению развития ишемических процессов в миокарде.

Литература

1. Козлов И.А., Клыпа Т.В., Антонов И.О. Дексмедетомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор) / Общая реаниматология. 2017; № 13 (4). С. 44-63.
2. Kamibayashi T., Maze M. Clinical Uses of α_2 -Adrenergic Agonists / Anesthesiology. 2000. Vol. 93 (5). P. 1345-1349. <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00030>.
3. Maze M., Virtanen R., Daunt D. Effects of dexmedetomidine a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. Anesth Analg 1991; 73 (2): 204-208. <https://doi.org/10.1213/00000539-199108000-00015>.
4. Siddappa B., Biggins J., Karriyanna S., Calkins P., Rotta A.T. High-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. / Paediatr.Anaesth. 2011. Vol. 21(2). P. 153-8. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03502.x>.

5. Ebert T.J., Hall E.J., Barney J.A. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. / *Anesthesiology* 2000. Vol. 93 (2). P. 382-394. <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>.

6. Gilsbach R., Hein L. Are the pharmacology and physiology of α 2-adrenoreceptors determined by α 2-heteroreceptors and autoreceptors respectively? / *Br.J. Pharmacol.* 2012 Vol. 165 (1). P. 90-102. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x>.

References

1. Kozlov I.A., Klypa T.V., Antonov I. O. Dexmedetomidine as a Cardioprotector in Cardiac Surgery (Review). / *General Reanimatology*. (Moscow) 2017. Vol. 13 (4). P. 44-63. [in Russian].

2. Kamibayashi T., Maze M. Clinical Uses of α 2-Adrenergic Agonists / *Anesthesiology*. 2000. Vol. 93 (5). P. 1345-1349. <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00030>.

3. Maze M., Virtanen R., Daunt D. Effects of dexmedetomidine a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73 (2): 204-208. <https://doi.org/10.1213/00000539-199108000-00015>.

4. Siddappa B., Biggins J., Karriyanna S., Calkins P., Rotta A.T. High-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. / *Paediatr.Anaesth.* 2011. Vol. 21(2). P. 153-8. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03502.x>.

5. Ebert T.J., Hall E.J., Barney J.A. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. / *Anesthesiology* 2000. Vol. 93 (2). P. 382-394. <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>.

6. Gilsbach R., Hein L. Are the pharmacology and physiology of α 2-adrenoreceptors determined by α 2-heteroreceptors and autoreceptors respectively? / *Br.J. Pharmacol.* 2012 Vol. 165 (1). P. 90-102. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x>.