

ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФСКЕ И ХЕМОДИНАМСКЕ ВАРИЈАБЛЕ АНЕСТЕЗИРАНИХ ПАСА ПОД ДЕЈСТВОМ ВЕРАПАМИЛА

Милановић З.¹, Павловић А.², Јовановић П.², Бишевац Б.¹, Милетић М¹

¹Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина - Косовска Митровица

²Хируршка клиника, Медицински факултет Приштини - Косовска Митровица

ELECTROCARDIOGRAPHIC AND HEMODYNAMIC CHANGES IN ANESTHETIZED DOGS UNDER THE INFLUENCE OF VERAPAMIL

Милановић З.¹, Павловић А.², Јовановић П.², Бишевац Б.¹, Милетић М¹

¹Institute of Physiology, Medical Faculty Prishtina, Kosovska Mitrovica

²Surgical clinic, Medical Faculty Prishtina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The most important characteristic of calcium channels is a selective regulation of a slow incoming current of calcium into the tissue cells with tendency of a slow growth of the action potential. Such tissues include smooth muscles of the blood vessels, cardiocytes and hearth noduses (AV and SA node). Different calcium antagonists have different influences on the mentioned tissues, because they also have different chemical components. Verapamil, Nifedipin and Diltiazem have the most common usage. Verapamil is a product of papaverine, nifedipin is a product of dehydroperidine while diltiazem is a product of benzodiazepine. Their common characteristic is blocking the calcium channels which cause blood vessels vasodilatation, negative inotropic and negative chronotropic influence. By blocking calcium to enter through channels spores of miofibrile smooth muscles, calcium antagonists are reducing the amount of available calcium for contraction, which causes vasodilatation. One of the best-known and the commonest calcium antagonist is verapamil. In electrophysiological terms, it inhibits action potential of the heart noduses (especially AV node), where the most important thing for depolarisation, is a slow entrance of calcium. By extending the refractory period of SA node, it reduces the frequency of impulse generation (heart frequency), while by extending the refractory period of AV node, it slows down the work of chambers in cases of flater and atrium fibrillation. Taking into consideration the fact that verapamil shows cardiodepressive effects, the aim of our work is to study closely its effects on electrocardiogram and hemodynamic parameters. The experiment was conducted on six adult, healthy dogs which were, after 10 minutes 0,9% NaCl infusion, treated with i.v. bolus verapamil injections on every 5 minutes until the appearance of intoxication signs, which causes bradycardia, heart rhythm disorder and the fall of arterial blood pressure. The average verapamil dose was 4 mg per kilogram. After i.v. verapamil administration, heart frequency and middle arterial pressure have a significant fall, while central venous pressure has a significant rise. Larger verapamil doses can significantly extend T-P and P-R interval with the appearance of AV-block (2nd and 3rd grade), while the Q-T interval doesn't show any significant change.

Key words: Verapamile, Electrocardiograph.

САЖЕТАК

Најважнија особина калцијумових канала је селективно регулисање споре улазне струје калцијума у ћелије ткива са тенденцијом спорог раста акционог потенцијала. У таква ткива спадају глатки мишићи крвних судова, кардиоцити и срчани нодуси (AV и SA чвор). Различити антагонисти калцијума имају и различита дејства на поменута ткива, јер су им и хемијски састави различити. Најчешће су у употреби Верапамил, Нифедипин и Дилтиазем. Верапамил је дериват папаверина, Нифедипин дериват дихидропиридина а Дилтиазем дериват бензодиазепина. Њихова заједничка особина је блокирање калцијумових канала, што изазива вазодилатацију крвних судова, негативно инотропно и негативно хронотропно дејство. Наиме, блокирањем уласка Са кроз споре канале миофибрила глатких мишића, антагонисти калцијума смањују количину расположивог калцијума за контракцију, што изазива вазодилатацију. Верапамил је један од најпознатијих и најчешће употребљаваних антагониста калцијума. Електрофизиолошки, он инхибише акционе потенцијале нодуса срца, а поготову AV чвора, где је за деполаризацију најбитнији спори улазак калцијума. Продужењем ефективног рефрактарног периода SA чвора, смањује фреквенцу генерисања импулса тј. срчану фреквенцу, а продужењем ефективног рефрактарног периода у AV чвору успорава рад комора у случају флатера и фибрилације предкомора. С обзиром на чињеницу да верапамил испољава кардио-депресорне ефекте, циљ нашег рада је био да детаљније проучимо његове ефекте како на електрокардиограм тако и на хемодинамске параметре. Експеримент је изведен на 6 одраслих, здравих паса, који су након 10-то минутне инфузије 0,9% NaCl третирани и.в. болус ињекцијама верапамила, сукцесивно, на сваких 5 минута, све до појаве знакова интоксикације, што се манифестовало брадикардијом, поремећајем срчаног ритма и падом артеријског

крвног притиска. Просечна доза верапамилу којом смо добили жељене ефекте износи 4 mg/kg/tm. Након и.в. администрације верапамилу, срцана фреквенца и средњи артеријски притисак значајно опадају, док се истовремено ц.в.п. значајно повећава. Знатно веће дозе верапамилу од терапијских, доводе до значајног продужавања Т-Р и Р-Р интервала, са истовременом појавом AV-блока другог и трећег степена, док се Q-T интервал битније не мења.

Кључне речи: Верапамил, ЕКГ.

УВОД

Најважнија особина калцијумових канала је селективно регулисање споре улазне струје калцијума у ћелије ткива са тенденцијом спорог раста акционог потенцијала. У таква ткива спадају глатки мишићи крвних судова, кардиоцити и срчани нодуси (AV и SA чвор). Различити антагонисти калцијума имају и различита дејства на поменута ткива, јер су им и хемијски састави различити. Најчешће су у употреби Верапамил, Нифедипин и Дилтиазем. Верапамил је дериват папаверина, Нифедипин дериват дихидропиридина а Дилтиазем дериват бензодиазепина. Њихова заједничка особина је блокирање калцијумових канала, што изазива вазодилатацију крвних судова, негативно инотропно и негативно хронотропно дејство. Наиме, блокирањем уласка Са кроз споре канале миофибрила глатких мишића, антагонисти калцијума смањују количину расположивог калцијума за контракцију, што изазива вазодилатацију.

Испитивањем начина деловања антагониста калцијума помоћу радиоактивних лиганда и других метода, утврђено је да на ћелијској мембрани постоје посебна места за која се они везују. Густина места њиховог везивања мења се у зависности од врсте ткива, старости организма, разних патолошких стања, деловање хормона итд. Идентификоване су чак и појединице као саставни делови места за везивање антагониста калцијума. Изоловани и пурификовани делови мембране узети су са живе ћелије и уграђени у вештачку мембрану. На тај начин је реконструисан калцијумски селективни канал који реагује на волтажну активацију и антагонисте.

Рецептори за антагонисте калцијума, слично бета адренергичким рецепторима, под одређеним условима и утицајима мењају своју густину и активност у ћелијској мембрани. Они могу да се повуку из активног стања или да се умноже по јединици површине мембране.

Антагонисти калцијума смањују пролазак јона Са²⁺ кроз ћелијску мембрану, односно кроз калцијумове канале. На тај начин смањују расположиви калцијум за интеракцију са тропонином у срчаном мишићу и калмодулином у глатким мишићима. Антагонисти калцијума немају утицаја на скелетне мишиће, јер у њима калцијумски канали нису од великог значаја за започињање мишићне контракције. Захваљујући овој особини антагонисти калцијума имају негативан инотропни ефекат на срчани мишић, док истовремено релаксирају глатке мишиће крвних судова (вазодилатација). Израз блокатори калцијумових канала није сасвим тачан, јер у ствари, они не блокирају те канале, већ само скраћују период времена у коме су они пропустљиви за калцијумове јоне.

Верапамил је један од најпознатијих и најчешће употребљаваних антагониста калцијума. Електрофизиолошки, он инхибише акционе потенцијале нодуса срца, а поготову AV чвора, где је за деполаризацију најбитнији спори улазак калцијума. Продужењем ефективног рефрактарног периода SA чвора, смањује фреквенцу генерисања импулса тј. срчану фреквенцу, а продужењем ефективног рефрактарног периода у AV чвору успорава рад комора у случају флатера и фибрилације предкомора.

Хемодинамички, верапамил доводи до дилатације артериола и има негативно инотропно дејство. Хемодинамичко дејство верапамилу, примењеног интравенски, има хипотензивни učinак који достиже врхунац после 5 минута, а губи дејство после 10 до 12 минута. Међутим, најјаче дејство овог лека на AV чвор испољава се после 10 до 15 минута и траје око 6 сати. Полуживот елиминације траје око 2 до 3 сата.

Интравенска примена верапамилу: дају се споре инфузије у дози од 0,001 до 0,005 mg/kg/min или у облику и.в. болус ињекција од 5 до 10 mg што се може поновити за 10 минута ако је потребно. У случају појаве токсичних ефеката верапамилу у облику срчане инсуфицијенције и хипотензије као и поремећаја AV спровођења, може се дати калцијум глуконат (1-2 g и.в.) који међутим није ефикасан ако наступи AV- блок. Тада се може дати атропин (1 mg и.в.) или глугагон (50-150 mg/kg/h).

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Собзиром на чијеницу да верапамил испољава кардиодепресорне ефекте, циљ нашег рада је био да детаљније проучимо његове ефекте како на електрокардиограм тако и на хемодинамске параметре.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Експеримент је изведен на 6 одраслих, здравих паса, различитог пола и расе, Т.М. од 14-20 кг. Пси су били смештени у штале за експерименталне животиње, где су гладовали 24h (изузев воде) пре експеримента. 15 мин. Пре почетка експеримента сваки пас је анестезиран и.м. ињекцијом Кетамина (30mg/kg/tm), и премештен у експерименталну лабораторију. Затим је животиња постављена на операциони сто у десни бочни положај погодан за компресију стернума и дефибрилацију. Након бријања прекордијалног предела, постављене су самолепљиве електроде које су повезане са монитором, где је континуирано праћен ЕКГ у другом прекордијалном одводу. Након бријања ингвиналног предела, приступало се хируршком препарирању артерије и вене феморалис. Палпацијом у ингвиналном пределу нађе се пулс артерије феморалис, и маказама пресече кожа и фа-

сција. Пажљиво се раздвоји *m.sartorius* и *m. adductor magnus*, између којих се налази идући пут упоље феморална вена, артерија и нерв. Артерија и вена се изолују и кроз испрепарисану артерију феморалис се убаци катетер у абдоминалну аорту. Други крај катетера се преко трансдјусера повеже са монитором за директно инвазивно мерење крвног притиска. Артеријска линија се одржава пропирањем катетера са 0,9% NaCl у коме се налази Хепарин (5000 и.ј./250 ml NaCl). Кроз вену феморалис је убачен централни венски катетер у вену каву каудалис. Венска линија је служила за мерење централног венског притиска, као и за давање потребних медикамената, а одржавала се спором инфузијом 0,9% NaCl. За све ово време пас је на спонтаном дисању уз очувани ларингеални и фарингеални рефлекс. Након тога се приступало ендотрахеалној интубацији. Уз помоћ ларингоскопа, ендотрахеални тубус са кафом (No 7-7,5) је убачен у трахеју непосредно изнад карине, каф се напумпа да налегне на зидове трахеје и спречи враћање ваздуха, као и сливање секрета, и евентуално регургитованог желудачног садржаја у трахеобронхијало стабло. Уз помоћ АМБУ-балона, и аускултацијом левог и десног плућног крила процени се дубина постављеног ендотрахеалног тубуса, који се затим фиксира завојем и фластером. Анестезија се продуби и.в. давањем Кетамина (2mg/kg/tm), а мишићна релаксација се изазвала Павулоном (0,1mg/kg/tm). Након тога је пас преведен на механичку вентилацију по типу контролисаног дисања преко респиратора (Сименс-Серво вентилатор). На монитору се региструје рад срца, (фреквенца и ритам), ц.в.п., систолни и дијастолни притисак.

Све животиње су након увођења у анестезију првих 10 минута третиране 0,9% NaCl у спорој инфузији, да би се хемодинамски стабилизовале. На крају 10-то минутног третмана 0,9% NaCl регистрован је ЕКГ, фреквенца, крвни притисак и ц.в.п., који су служили као базалне вредности на основу којих је вршено упоређивање касније регистрованих варијабли.

Након 10-то минутне инфузије 0,9% NaCl, животиње су третиране и.в. болус ињекцијама верапамила, сукцесивно на сваких 5 минута, све до појаве јасно изражених знакова интоксикације блокатором калцијумових канала, што се манифестовало брадикардијом, поремећајем срчаног ритма и падом артеријског крвног притиска.

Просечна доза верапамила којим смо добили жељене ефекте интоксикације износила је 4mg/kg/t.m.

За компаративну анализу узети су у обзир следећи параметри: срчана фреквенца, срчани ритам, средњи артеријски притисак, централни венски притисак, дужина трајања P-R, Q-T и T-P интервала.

Срчана фреквенца, ритам и ЕКГ су праћени и регистровани континуираном мониторирањем, средњи артеријски притисак је регистрован преко катетера који је увођен у артерију феморалис, док је центриални венски притисак праћен и читаван преко централног венског катетера који је уведан у вену феморалис.

Сви резултати су статистички обрађени студентовим т-тестом, Ни-квадрат тестом и анализом варијансе.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Анализирајући резултате, може се запазити да контролна вредност срчане фреквенце просечно износи 137,67/мин. У току третмана верапамилем региструје се значајан пад срчане фреквенце, која у 5 мин. просечно износи 118/мин., што је за 24% мање у односу на контролну вредност. У току даљег третмана верапамилем, пад срчане фреквенце је још изразитији, и на крају 15-те минуте, када је третман и завршен просечно износи 67,6 /мин, што је за 50,9% ниже у односу на контролну вредност. Пад срчане фреквенце, под дејством верапамила, почевши од пете минуте па све до краја периода третмана, је високо статистички значајан ($p < 0,001$).

Контролна вредност средњег артеријског притиска просечно износи 93,1 mmHg. У току третмана верапамилем у примењеној дози, долази до значајног и прогресивног пада средњег артеријског притиска у функцији времена, који на крају третмана просечно износи 56,83 mmHg, што је за 39,2% ниже у односу на контролну вредност. Смањење средњег артеријског притиска под дејством верапамила је високо статистички значајно ($p < 0,001$).

Контролна вредност централног венског притиска просечно износи 6,33 mmH₂O стуба. У току третмана верапамилем у примењеној дози, долази до прогресивног повећања ц.в.п. у функцији времена, да би на крају 15-то минутног третмана верапамилем просечно износио 9 mmH₂O стуба, што је за 44,8% више у односу на контролну вредност. Повећање ц.в.п. под дејством верапамила је високо статистички значајно ($p < 0,01$).

Пад срчане фреквенце и средњег артеријског притиска, праћени истовременим повећањем централног венског притиска под дејством верапамила су очекивани и у сагласности са налазима из литературе. Наиме, електрофизиолошка својства верапамила као блокатора калцијумових канала су инхибиција акционих потенцијала срчаних нодуса, где успоравајући улазну струју калцијума јако продужавају апсолутни рефрактарни период, чиме доводи до смањења срчане фреквенце. Са друге стране, успоравајући улазну струју калцијума у ћелије глатке мускулатуре крвних судова, верапамил хемодинамски доводи до вазодилатације и хипотензије, а успоравајући улазак калцијума у ћелије миокарда комора испољава и негативно инотропно дејство, што само продубљује хипотензију.

Пад срчане фреквенце под дејством верапамила, праћен је и значајним продужавањем P-R и T-P интервала, док је Q-T интервал незнатно продужен. У 83% случајева, дошло је до поремећаја AV спровођења у смислу појаве AV-блока другог степена, по типу Mobitz II - 2:1, тј. комплетног AV-блока. Продужење P-R и T-P интервала, као и појава AV-блока, под дејством верапамила је очекивано и у сагласности са налазима из литературе. Наиме, верапамил има велики афинитет да се веже за срчане нодусе, а поготову за ћелије AV-чвора где доминирају калцијумови канали. Однос калцијумових канала у односу на натријумове канале је већи у AV-чвору, док је однос Ca и Na канала у другим деловима специјализованог спроводног система идентичан. Због до-

минације Са канала у ћелијама AV-чвора, верапамил, успоравајући улазну струју калцијума, јако продужава период апсолутне рефрактарности његових ћелија, због чега настаје продужено атриовентрикуларно задржавање. Истовремено, јако успоравајући улазну струју Са у ћелијама SA-чвора, продужава период споре дијастолне деполаризације, чиме се смањује фреквенца генерисања импулса и продужава T-P интервал.

ЗАКЉУЧАК

1. Након и.в. администрације верапамила, срчана фреквенца и средњи артериски притисак значајно опадају, док се истовремено ц.в.п. значајно повећава.

2. Знатно веће дозе верапамила од терапијских, доводе до значајног продужавања T-P и P-R интервала, са истовременом појавом АВ-блока другог и трећег степена, док се Q-T интервал битније не мења.

3. Негативно дромотропни ефекат верапамила (продужавање P-P интервала) је узрокован успорењем брзине кондукције акционог потенцијала кроз предкорморски миокард и значајним продужавањем ефективног рефрактарног периода специјално у AV-чвору, због блокаде споре струје калцијума.

4. Калцијумови јони нису значајни за кондукцију импулса кроз вентрикуларни спроводни систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagulić S.: Kardiologija (1 izdanje) Beograd; Zavod za udžbenike I nastavna sredstva Beograd. 1991.
2. Mujović V., Tomislav Jovanović I Saško D. Velkovski.; Novine o sigalim mehanizmma srca: ligand-recetor kopleks I efektorni mehanizmi. Istitiut za fizilogiju Mediciskog fakulteta u Beoadu. Kardiologija- 1997 /1-2.
3. Doyon-S;Roberts JR TI: the use of glucagons in a case of calcium channel blocker overdose. AD: Department of Emergency Medicine, Mercy Catholic Medical Center, Philadelphia SO: Ann-Emerg-Med, 1993 jul; 22(7): 1229-33.
4. Koch-AR, Vogelaers-DP; Decrayenaere-JM, Callens-B; Verstraete-A, Buylaert-WA TI: Fatal intoxication with amlodipin. AD: Department of intensive Care, University Hospital Ghent, Belgium, SO.J-Toxicol-Clin-Toxiol. 1995, 33(3)n 253-6.
5. Shrier-I; Magder-S: Effects of nifedipine on vascular waterfall and arterial resistance in canine hindlimb. Am-J-Physiol. 1995 Jan; 268(1 Pt2): H371-6.
6. Kline-JA; Leonova-E; Raymond-RM: beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. Crit-Care-Med. 1995 Jul; 23(7): 1251-63.
7. Tuncok-Y; Apaydin-S; Gidener-S; Guvent-H; Oto-O; Ates-M; Gure-A: The effects of amrinone and glucagons on verapamil induced myocardial depression in a rat isolated heart model. Gen-Pharmacol. 1997 May; 28(5); 773-6.