

Р.Б. Струтинський, С.Б. Французова, Р.А. Ровенець, Л.В. Тумановська, О.О. Мойбенко

Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Ключові слова: : флокалін, інфаркт міокарда, цукор

За останні роки значний інтерес дослідників привертають так звані АТФ-залежні калієві канали. Ці мембранні канали були відкриті відносно недавно (А. Noma, 1983р.) і привернули увагу дослідників своєю особливістю – вони відкриваються при зменшенні енергоресурсів, зокрема АТФ, в клітині. Згодом виявилось, що їх активація має потужне протекторне значення, особливо при гіпоксії та ішемії тканин, та є одним із основних ендогенних механізмів захисту клітин, а відкривати ці канали можливо і фармакологічним шляхом, за допомогою активаторів цих каналів. Створення нових лікарських засобів, механізм дії яких обумовлений активацією КАТФ каналів, є досить перспективним напрямком сучасної фармакології та медицини. Активатори цих каналів мають широку терапевтичну дію – від кардіопротекції (ішемічна хвороба серця, гіпертонія) та нейропротекції до захворювань дихальних шляхів, сечостатевої системи та облісіння. Проте клінічне застосування (використовують не більше 10 активаторів) обмежується ймовірністю виникнення небажаних наслідків, зокрема, зменшенням секреції інсуліну, виникненням порушень ритму серця та значним зниженням артеріального тиску. Перший залежить від спорідненості активатора до SUR1 субодиниці КАТФ каналу – канали з такою субодиницею розташовані переважно в клітинах підшлункової залози. Два інші зв'язані з дозами активаторів – чим більша доза, тим сильніша вазодилатація та зменшення тривалості потенціалу дії в кардіоміоцитах, що може спровокувати виникнення аритмій. До фармакологічних засобів, що активують АТФ-залежні калієві канали, відноситься і новий вітчизняний препарат – флокалін, що є об'єктом наших досліджень.

Мета роботи – спроба окреслити дози флокаліну для внутрішньовенного (субстанція флокаліну) та перорального (лікарська форма - таблетки) застосування з мінімальним впливом на параметри гемодинаміки та суттєвим кардіопротекторним ефектом (зменшення розміру інфаркту міокарда) при регіональній ішемії та реперфузії міокарда великих тварин *in vivo*, визначенням впливу цих доз на рівень цукру в крові та ймовірність виникнення аритмій.

Матеріали і методи. Досліди проведені на безпородних собаках масою від 15 до 24 кг, під хлоралозо-уретановим наркозом (0,07 та 0,7 г/кг ваги відповідно, внутрішньовенно). В роботі використовували метод ретроградної катетеризації лівої коронарної артерії, що дозволяє відтворювати ішемію-реперфузію без розкриття грудної порожнини і зі збереженням спонтанного дихання. Реєстрація гемодинамічних параметрів проводилася по ходу всього дослідження за допомогою полікардіографа "Mingograph-82", фірми Siemens-Elema (Швеція). Запис ЕКГ здійснювали у I та III стандартних відведеннях. Площа інфаркту міокарда визначалась планіметрично. Рівень цукру в крові вимірювали за допомогою глюкометра "Accu-chec active" (Німеччина). Флокалін вводили внутрішньовенно в дозах 0,1 та 1 мг/кг маси за 10хв до ішемії,

та внутрішльонково (таблетки) за допомогою зонда за 60 хв до ішемії в дозах 2,2±0,2 та 3,3±0,2 мг/кг маси тіла тварини. Регіональна ішемія міокарда тривала 90 хв, наступна реперфузія – 180 хв. Контроль – ішемія (90 хв) та реперфузія (180 хв) без введення флокаліну.

Результати та їх обговорення. Показано, що при внутрішньовенному введенні флокаліну в дозах 0,1 та 1 мг/кг розміри інфаркту міокарда відносно площі лівого шлуночка серця практично не відрізняються між собою та складають відповідно 6,91±0,65 та 6,79±0,7%, тоді як в контролі 11,05±0,72%. Тобто при внутрішньовенному введенні флокаліну в дозах 0,1 та 1 мг/кг розмір інфаркту міокарда відносно контролю зменшувався на 37,47 та 38,55% відповідно. Слід відзначити, що при введенні флокаліну в дозі 0,1 мг/кг показники гемодинаміки практично не змінюються. Лише системний артеріальний тиск в перші 5хв дещо зменшується, проте на 10хв, перед створенням ішемії відновлюється до вихідного рівня. При введенні флокаліну в дозі 1 мг/кг системний артеріальний тиск на 10хв знижується у середньому на 35,63±3,29%, що може бути вкрай небезпечним в клініці. Дещо змінюються й інші показники гемодинаміки. При внутрішльонковому введенні флокаліну в дозах 2,2±0,2 та 3,3±0,2 мг/кг маси тіла розміри інфаркту міокарда відносно площі лівого шлуночка серця практично не відрізняються між собою та складають відповідно 7,12±0,62 та 6,99±0,56%, тоді як в контролі 11,05±0,72%. Таким чином, при внутрішльонковому введенні флокаліну в дозах 2,2±0,2 та 3,3±0,2 мг/кг розмір інфаркту міокарда відносно контролю зменшувався на 35,57 та 36,74% відповідно. Відмінність по показникам гемодинаміки при використанні цих доз флокаліна є не суттєвою, за винятком системного артеріального тиску, (АТ), вони практично не відрізняються від контролю. На 60 хв після внутрішльонкового введення флокаліну в дозі 2,2±0,2 мг/кг він знижується на 8,59±1,26%, а збільшення дози до 3,3±0,2 мг/кг призводить до його зменшення на 18,41±3,27%, що вже може бути небажаним в клініці.

При введенні вище зазначених доз флокаліна, як внутрішньовенно, так і внутрішльонково не відмічалось ніяких порушень діяльності серця. Навпаки, флокалін значно зменшував реперфузійні екстрасистолії порівняно з контролем (ішемія-реперфузія без введення флокаліну). Флокалін не викликав збільшення рівня цукру в крові під час усього експерименту – протягом 5,5 годин. Навпаки, рівень цукру дещо зменшувався: на 60 хв дії флокаліна він складав у середньому 5,1±0,3, на 90 хв ішемії – 5,84±2,36 і на кінець реперфузії – 4,28±0,28, проти вихідного рівня – 6,46±1,25 ммоль/л.

Таким чином, оптимальними для кардіопротекції (зменшення розміру інфаркту міокарда) з мінімальними змінами параметрів гемодинаміки дозами флокаліну є 0,1 (внутрішньовенно) та 2,2±0,2 (перорально – таблетки) мг/кг ваги тіла тварини. Показано, що флокалін в даних дозах не підвищує рівень цукру в артеріальній крові та не викликає порушень ритму діяльності серця. Поглиблене вивчення механізмів дії флокаліну буде продовжено.