

Рубрика: эксперимент

© Т.Н. КАНАМЕТОВ, А.С. ГОРОДКОВ, Ю.А. ЦЫГАНКОВ, В.А. ШВАРЦ, О.Л. БОКЕРИЯ, 2017
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2017

УДК 611.11:616.24]-089
DOI: 10.15275/annaritmol.2017.4.7

ЛОКАЛЬНОЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОГЕЛЯ «КОЛЕГЕЛЬ» С АМИОДАРОНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тип статьи: оригинальная статья

Т.Н. Канаметов, А.С. Городков, Ю.А. Цыганков, В.А. Шварц, О.Л. Бокерия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Канаметов Теймураз Нартшаевич, аспирант, кардиолог, E-mail: tima586@mail.ru;

Городков Александр Сергеевич, доктор биол. наук, заведующий отделом экспериментальных исследований;

Цыганков Юрий Александрович, кардиохирург;

Шварц Владимир Александрович, канд. мед. наук, науч. сотр., кардиолог;

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., член-корр. РАН, зам. заведующего отделением

Цель. Оценить безопасность и эффективность методики локального эпикардального применения гидрогелевого материала «Колегель» с амиодароном в эксперименте, определить оптимальную дозу амиодарона в гидрогеле.

Материал и методы. Эпикардальная аппликация гидрогелевого материала с амиодароном выполнена 46 кроликам (3–5 кг). Животные разделены на пять групп: 1-я группа – доза амиодарона в гидрогеле 1 мг, 2-я группа – доза 3 мг, 3-я группа – доза 6 мг, 4-я группа – гидрогель без амиодарона, 5-я группа – амиодарон внутривенно в дозе 60 мг. Пять кроликов из каждой группы выводились из эксперимента для патоморфологического изучения сердца на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Оценка безопасности и эффективности определялась следующими методами: инвазивное измерение артериального давления, длительный мониторинг частоты сердечных сокращений и электрокардиограммы, показатели воспаления по данным лабораторных методов исследования и патоморфологического исследования.

Результаты. Аппликация гидрогеля с амиодароном не сопровождается системной воспалительной реакцией, что подтверждается отсутствием значимого изменения уровня лейкоцитов и нейтрофилов в крови до и после применения. Уровень лейкоцитов в 1-й группе до операции составил $5,8 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$, после операции – $6 \pm 1 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,053$); во 2-й группе – $5,7 \pm 1 \times 10^9$ и $6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p = 0,043$); в 3-й группе – $5,2 \pm 1,24 \times 10^9$ и $2(4;7) \times 10^9/\text{л}$, ($p = 0,735$). При патоморфологическом исследовании в группах с применением гидрогеля не отмечено признаков воспалительной реакции и послеоперационных спаек. Во 2-й группе наблюдалось значимое снижение частоты сердечных сокращений: 158 ± 16 уд/мин до операции и 130 ± 11 уд/мин после операции ($p < 0,001$), без нарушений функции проводящей системы сердца. При увеличении концентрации амиодарона (3-я группа) зарегистрированы значимые внутрисердечные и предсердно-желудочковые нарушения проводимости (до 70%), а при уменьшении дозировки амиодарона (1-я группа) эффекта снижения частоты сердечных сокращений не отмечено. Гидрогель без амиодарона воздействия на проводящую систему не оказывает (4-я группа), а наоборот, увеличивает среднюю частоту сердечных сокращений.

Заключение. Методика локальной эпикардальной доставки амиодарона в виде гидрогелевого материала безопасна. Гидрогель с амиодароном эффективен для снижения частоты сердечных сокращений в эксперименте на животных по сравнению с контрольной группой и группой с внутривенным введением препарата. Оптимальная доза амиодарона в гидрогеле – 3 мг.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий; фибрилляция предсердий; перикардит; воспаление; кардиохирургия; биомаркеры.

LOCAL EPICARDIAL APPLICATION OF HYDROGEL: EXPERIMENTAL STUDY

T.N. Kanametov, A.S. Gorodkov, Yu.A. Tsygankov, V.A. Shvartz, O.L. Bockeria

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Kanametov Teymuraz Nartshaovich, Postgraduate, Cardiologist, E-mail: tima586@mail.ru;
 Gorodkov Aleksandr Sergeevich, Dr. Biol. Sc., Head of Department;
 Tsygankov Yuriy Aleksandrovich, Cardiovascular Surgeon;
 Shvartz Vladimir Aleksandrovich, Cand. Med. Sc., Researcher, Cardiologist;
 Bockeria Olga Leonidovna, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher, Correspondent Member of RAS,
 Deputy Head of Department

Objective. To evaluate the safety and efficacy of local epicardial application of an amiodarone-releasing hydrogel "Colegel" in the experiment; to determine the optimal dose of amiodarone in hydrogel.

Material and methods. Epicardial application of an amiodarone-releasing hydrogel was performed in 46 rabbits (3–5 kg). Five groups were arranged: group 1 – 1 mg amiodarone dose in hydrogel; group 2 – 3 mg dose; group 3 – 6 mg dose; group 4 – hydrogel without amiodarone; group 5 – 60 mg dose of amiodarone intravenously. Five rabbits from each group were put out of the experiment for the pathomorphological study of the heart on the 3rd, 7th and 14th day. Invasive measurement of blood pressure, heart rate and electrocardiogram long-term monitoring were assessed up to 28 days. Laboratory indicators of inflammation and pathological studies were also analyzed.

Results. The amiodarone-loaded hydrogel epicardial application is not associated with systemic inflammatory response. There were no significant changes in white blood cells levels before and after hydrogel application: group 1 – $5.8 \pm 0.9 \times 10^9/l$ and $6 \pm 1 \times 10^9/l$, respectively ($p = 0.053$); group 2 – $5.7 \pm 1 \times 10^9/l$ and $6 \pm 0.8 \times 10^9/l$ ($p = 0.043$); group 3 – $5.2 \pm 1.24 \times 10^9/l$ and $2 (4;7) \times 10^9/l$ ($p = 0.735$). Pathomorphological study has also shown no evidence of an inflammatory response and post-surgical adhesions. Significant decrease in heart rate was shown in group 2: 158 ± 16 before and 130 ± 11 after ($p < 0.001$), without any conduction disorders. With amiodarone concentration increase (group 3) significant intraatrial and atrioventricular conduction disorders were observed (70%), and decreased amiodarone dose (group 1) was not associated with reduced heart rate. In control group 4 there were no conduction disorders, and increase in average heart rate was shown.

Conclusion. Epicardial application of amiodarone-releasing hydrogel is safe and effective in reducing heart rate in animal experiment in comparison with the control group and the group of intravenous drug administration. The optimal dose of amiodarone in hydrogel is 3 mg.

Keywords: postoperative atrial fibrillation; atrial fibrillation; pericarditis; inflammation; cardiac surgery; biomarkers.

Введение

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – частое осложнение после операций на открытом сердце. По данным литературы, ПОФП встречается у 30–65% кардиохирургических пациентов. Возникновение нарушений ритма после вмешательств на открытом сердце зависит от исходной тяжести состояния больного, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга и определения того, что считать послеоперационной аритмией. ПОФП также может быть вызвана рядом причин, среди которых: травмы сердца, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса, перикардит. В последнее время роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Частота развития синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций довольно высока [1–4].

Несмотря на то что эпизоды ПОФП, как правило, являются короткими, их наличие повышает риск возникновения у пациента тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности, а также увеличивает сроки

пребывания больного в стационаре и стоимость лечения [5, 6]. В большинстве случаев ПОФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или длительно персистирующую формы фибрилляции предсердий. В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная и эффективная профилактика этой аритмии в ранние сроки после вмешательства [7].

Для предупреждения ПОФП применяют антиаритмические препараты (ААП) I и III классов, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, дигоксин, колхицин, статины.

Убедительных доказательств эффективности применения дигоксина, антагонистов кальция и ААП I класса в предотвращении ПОФП нет [8–10]. Колхицин и статины могут быть использованы для профилактики ПОФП – они продемонстрировали хорошую эффективность и приемлемый профиль безопасности [11–13].

Амиодарон является одним из наиболее действенных антиаритмических препаратов. Однако его применение в клинической практике ограничено в связи с высокой частотой экстракардиальных побочных эффектов (дисфункция щитовидной железы, пульмоно- и гепатотоксичность). Частично они обусловлены необходимостью системного введения препарата,

в связи с чем в настоящее время широкое распространение получают методы местного применения лекарственных препаратов, в частности локальная доставка амиодарона [14, 15].

На данный момент используют следующие альтернативные пути доставки амиодарона в сердце:

- интраперикардиальная инфузия раствора амиодарона;
- эпикардиальное распыление адгезивных гидрогелей с амиодароном *in situ*;
- двухслойные полоски или диски с амиодароном, пришиваемые к эпикарду.

Интраперикардиальная инфузия амиодарона идеально подходит для пациентов с интактной перикардиальной сумкой. Таким образом создается натуральный резервуар и обеспечивается пространство для доставки препарата. Однако последние исследования показали, что интраперикардиальная доставка ибутилида, соталола, амиодарона не приводит к более высокой конверсии ФП и увеличивает риск возникновения инфекции, локального фиброзирования миокарда и желудочковых аритмий. Частично это обусловлено влиянием амиодарона на электрофизиологические особенности желудочков сердца [16].

T. Takeda et al. показали, что двухслойные эпикардиальные диски или полоски, содержащие амиодарон, обеспечивают более локальную доставку препарата, минимизируют отток препарата в перикардиальную жидкость, что способствует сохранению электрофизиологических особенностей работы желудочков и обуславливает более продолжительное поступление препарата посредством биоразлагаемого материала [17]. Тем не менее эпикардиальные полоски расценивают как сложный метод, требующий больших временных затрат, с ограниченной возможностью использования на стенке левого предсердия.

Группа ученых под руководством W. Wang предложила новую методику локального применения амиодарона в виде гидрогеля [18]. Эпикардиальная аппликация адгезивного гидрогеля с амиодароном – это менее инвазивный, хорошо переносимый, быстро выполняемый и эффективный метод для профилактики ПОФП. Результаты показывают, что данный метод является многообещающим, он связан с более низким риском развития желудочковых и системных побочных эффектов по сравнению с внутривенным и пероральным применением амиодарона [19].

В Центре им. А.Н. Бакулева проводили экспериментальное исследование с методикой местного применения лекарственных препаратов на сердце: моделирование послеоперационного перикардита с оценкой эффективности биодegradуемых пленок на основе желатина с колхицином для профилактики спаечного процесса. Данное исследование продемонстрировало удовлетворительный противовоспалительный эффект желатиновых пленок с колхицином [20]. Однако опыта местной доставки амиодарона в настоящее время в России не существует.

Оптимальный метод местной доставки препаратов на сердце не разработан. Имеющиеся в практике методики требуют тщательного и масштабного исследования для адекватной оценки их эффективности и безопасности.

Целью нашего исследования являлось изучение безопасности и эффективности локального эпикардиального применения гидрогеля «Колегель» («Коледекс») с амиодароном на сердце для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) в эксперименте у беспородных кроликов.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 46 животных в лаборатории моделирования и изучения патологии сердца и сосудов экспериментального отдела ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Содержание животных и хирургические манипуляции соответствовали санитарным нормам и требованиям по работе с лабораторными животными РАН и Минздрава России. Животных содержали на диете (ГОСТ Р5025892) с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных целях (1986 г.). Животных выводили из эксперимента с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1972 г.) и правил проведения исследований с использованием экспериментальных животных (приказ Минвуза СССР № 724 от 13.11.1984 г.).

В качестве лекарственного носителя был использован «Колегель». Он представляет собой гидрогелевый материал на основе биополимера альгината натрия с лекарственным препаратом (вязкость полимерной композиции – 4500 сП при скорости 20 об/мин, показатель консистенции – 27310 сП, предел текучести – 110,5 дин/см²).

Эпикардиальная аппликация гидрогелевого материала выполнена у 36 кроликов (1–4-я группы) разного пола весом от 3 до 4 кг.

Для эксперимента животные были разделены на пять групп:

- 1-я группа ($n = 8$) – доза амиодарона 1 мг;
- 2-я группа ($n = 11$) – доза амиодарона 3 мг;
- 3-я группа ($n = 7$) – доза амиодарона 6 мг;
- 4-я группа ($n = 10$) – контрольная группа

с применением гидрогелевого материала без амиодарона;

– 5-я группа ($n = 10$) – группа с применением внутривенной формы амиодарона в суточной дозе 60 мг. Животным данной группы выполняли перикардиотомию без введения в полость чего-либо. Амиодарон вводили внутривенно во время операции.

По 3 кролика из каждой группы выводили из эксперимента для макро- и микроскопического изучения сердца на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Для профилактики инфекционных осложнений в течение 3 сут после вмешательства внутримышечно применяли цефазолин в дозе 100 мг/кг.

Для чистоты эксперимента и статистической обработки данных были исключены кролики, имевшие осложненные послеоперационные раны и погибшие по причине острой сердечно-дыхательной недостаточности, неадекватного наркоза, инфекции.

Животных выводили из эксперимента путем внутривенного введения 10 мл 2%-го раствора хлорида калия в состоянии наркоза в указанные сроки наблюдения. Для гистологического исследования забирали комплекс «сердце с перикардом».

Конечными точками исследования являлись снижение ЧСС, а также летальность, ассоциированная с воздействием данного препарата.

Мы использовали следующие лабораторные и инструментальные методы:

- инвазивное измерение артериального давления в ушной артерии (датчики давления Spektromed P-23-NL, США);
- измерение сатурации (также в ушной артерии);
- измерение частоты дыхательных движений;
- длительный мониторинг ЧСС на стандартном мониторе OmniCare 24C (Hewlett Packard, США);
- электрокардиография (ЭКГ) – стандартные отведения, аппарат Nihon Konden, оценивались интервалы $P-Q$, $Q-T$, комплекс QRS ;

– общий анализ крови – оценка токсического и инфекционного воздействия гидрогеля посредством мониторинга уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы;

– биохимический анализ крови – мониторинг аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ);

– атропиновая проба – всем кроликам до операции проводили пробу с внутривенным введением атропина в дозе 50 мкг с повторной регистрацией ЭКГ; дозировка атропина определена после предварительной сравнительной пробы разных доз препарата (30, 50 и 80 мкг), по результатам пробы на фоне введения атропина в дозе 50 мкг отмечено статистически значимое увеличение ЧСС с приемлемым профилем безопасности;

– гистологическое исследование – оценивали степень воспалительных и фиброзных изменений миокарда предсердий, изменения щитовидной железы и легких.

Анестезиологическое пособие

С целью премедикации за 1 час до операции животным внутримышечно вводили раствор атропина в дозе 0,05 мг/кг. Непосредственно перед бритьем операционного поля, установкой внутривенного катетера и наложением трахеостомы внутримышечно вводили раствор ксиланита (3 мг/кг) и золетила 100 (5 мг/кг). На фоне седативного эффекта для проведения инфузионной терапии устанавливали венозный катетер в крайнюю ушную вену. Углубление вводного наркоза осуществляли введением раствора пропофола (1,5 мг/кг). Все операции проводились в условиях искусственной вентиляции легких с помощью аппарата ИД-РО-9 в режиме нормальной вентиляции с динамическим (по давлению выдоха) изменением дыхательного объема (18–20 мл/кг/мин) и частоты дыхания (16–22 в минуту), с подачей кислорода во вдыхаемую смесь до 50%. Для интубации трахеи использовали трубку № 2,5/3. Миорелаксацию и углубление наркоза для проведения основного этапа операции осуществляли путем внутривенного введения раствора пропофола (10 мг/кг), золетила 100 (7,5 мг/кг) и ксиланита (5 мг/кг). Операции выполняли в условиях нормотермии.

Хирургическая техника

Животное укладывали на правый бок. Проводили обработку операционного поля раствором йодиола два раза. Доступ к сердцу осуше-

ствляли через боковую торакотомию слева по четвертому-пятому межреберью. Защиту левого легкого обеспечивали обложением марлевыми тампонами. Далее выполняли перикардиотомию размером 1–2 мм в проекции предсердий. С помощью шприца проводили аппликацию гидрогеля с амиодароном в объеме 2 мл (в четырех концентрациях) на поверхность обоих предсердий. Полость перикарда не ушивали. Послеоперационную рану ушивали послойно. С целью профилактики пневмоторакса устанавливали активный дренаж.

Статистический анализ

Исходно определяли нормальность распределения как количественных, так и качественных данных (использовали критерий Шапиро–Уилка). Было выявлено, что структура полученных данных частично не описывается законом нормального распределения. Поэтому дальнейшие исследования зависимостей проводили методами как параметрической, так и непараметрической статистики.

Для сравнения нескольких зависимых выборок использовали непараметрический критерий Фридмана ANOVA с поправкой Бонферрони на количество групп. Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни и параметрический двусторонний *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони на количество групп. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении значений) или $Me (Q1; Q3)$ при распределении значений, отличном от нормального. Надежность используемых статистических оценок принимали не менее 95%. Использовали программные пакеты Microsoft Office Excel 2007, Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Результаты

В таблице 1 представлены исходные инструментально-лабораторные показатели всех 46 животных. Исходно средняя ЧСС составила $153,1 \pm 16,4$ уд/мин. После проведения атропиновой пробы средняя ЧСС значительно увеличилась по всей выборке до $168 \pm 16,1$ уд/мин. Показатели АСТ и АЛТ составили 33 (30;38) и 32 (29;37) Ед/л соответственно, длительность оперативного вмешательства – $43 \pm 2,5$ мин, длительность искусственной вентиляции легких – $34,9 \pm 2,7$ мин.

Таблица 1

Инструментально-лабораторные данные изучаемых животных ($n = 46$) до операции

| Параметр | Значение |
|-----------------------------|------------------|
| ЧСС, уд/мин | $153,1 \pm 16,4$ |
| ЧСС после атропина, уд/мин | $168 \pm 16,1$ |
| <i>P–Q</i> , мс | 70 (60;80) |
| <i>Q–T</i> , мс | 140 (130;150) |
| <i>QRS</i> , мс | 60 (50;60) |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | $5,7 \pm 1,0$ |
| Нейтрофилы, % | $62 \pm 2,5$ |
| Гемоглобин, г/л | 143 (135;146) |
| АСТ, Ед/л | 33 (30;38) |
| АЛТ, Ед/л | 32 (29;37) |

Также важно подчеркнуть, что группы были исходно сопоставимы по всем изучаемым инструментальным и лабораторным параметрам – не было статистически значимой разницы (табл. 2).

Динамика средней ЧСС по группам показана в таблице 3. Как видно из таблицы, исходно средняя ЧСС по группам была сопоставима ($p = 0,443$). После проведения атропиновой пробы средняя ЧСС между группами также не различалась ($p = 0,285$). После вмешательства по всем группам появились статистически значимые различия.

После применения гидрогеля с амиодароном наблюдались следующие изменения ЧСС в группах.

В 1-й группе сразу после вмешательства ЧСС составила 145,5 (136;151) уд/мин, что сопоставимо с исходным показателем в этой группе ($p = 0,866$). После введения атропина ЧСС значительно увеличилась ($p = 0,012$) до 152 (145;162) уд/мин, через 2 ч после вмешательства и введения атропина – снизилась до 149 (142;153), хотя статистическая значимость была пороговой ($p = 0,049$). Через 1 и 3 сут различий уже не отмечено. Если проанализировать динамику ЧСС в целом после аппликации гидрогеля на контрольных точках (сравнение нескольких зависимых групп – критерий Фридмана ANOVA), то статистически значимых отличий все же нет ($p = 0,244$).

Во 2-й группе (рис. 1, б) наблюдалась похожая динамика ЧСС сразу после вмешательства и после введения атропина. Однако через 2 ч после операции и введения атропина показатель выражено снизился до 138 ± 12 уд/мин ($p = 0,003$) и удерживался в обозначенных рамках в течение как минимум 3 сут.

Таблица 2

Инструментально-лабораторные данные изучаемых животных до операции по группам

| Параметр | 1-я группа (n=8) | 2-я группа (n=11) | 3-я группа (n=7) | 4-я группа (n=10) | 5-я группа (n=10) | p |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------|
| P-Q, мс | 71,2 ± 8,3 | 70 ± 9 | 70 (60;90) | 73 ± 10 | 77 ± 9 | 0,801 |
| Q-T, мс | 135,6 ± 9 | 139 ± 14 | 130 ± 13 | 140 ± 11 | 141 ± 11 | 0,321 |
| QRS, мс | 60 (50;60) | 50 (50;75) | 50 (50;70) | 60 (50;70) | 62 ± 9 | 0,759 |
| Гемоглобин, г/л | 141 ± 7 | 141 ± 8 | 137 ± 5,7 | 140 ± 8 | 139 (130;149) | 0,683 |
| АСТ, Ед/л | 33 (29,5;35) | 36 ± 6 | 33 ± 4 | 36 ± 6 | 31 ± 5 | 0,449 |
| АЛТ, Ед/л | 32,5 ± 6,4 | 34 ± 7 | 34 ± 1 | 34 ± 6 | 33 ± 5 | 0,689 |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 5,8 ± 0,9 | 5,7 ± 1 | 5,2 ± 1,2 | 5,6 ± 0,8 | 6,4 (5,4;6,7) | 0,518 |
| Нейтрофилы, % | 63,7 ± 7,5 | 63 ± 4 | 64 ± 5 | 62 ± 5 | 58,5 (56;66) | 0,477 |
| Время операции, мин | 45 (43,5;45,5) | 42 ± 1 | 41 ± 3,7 | 44 ± 2 | 44 ± 2 | 0,014 |
| Время ИВЛ, мин | 35,2 ± 2,4 | 33 ± 2 | 35 ± 3,9 | 35 ± 2 | 36 ± 2 | 0,085 |

Таблица 3

Динамика средней частоты сердечных сокращений в группах на контрольных точках исследования, уд/мин

| Точка исследования | 1-я группа (n=8) | 2-я группа (n=11) | 3-я группа (n=7) | 4-я группа (n=10) | 5-я группа (n=10) | p |
|--|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------|
| До операции | 145 ± 8 | 158 ± 16 | 153 ± 26 | 149 ± 14 | 154 ± 16 | 0,443 |
| До операции после введения атропина | 157,6 ± 6,2 | 170 ± 13 | 174 ± 29 | 165 ± 11 | 176 ± 12 | 0,285 |
| Сразу после операции | 145,5 (136;151) | 157 ± 19 | 90 (80;100) | 153 ± 17 | 149 ± 11 | 0,009* |
| Сразу после операции с введением атропина | 152 (145;162) | 167 ± 18 | 95 (83;105) | 160 ± 18 | 153 (152;160) | 0,006* |
| Через 2 часа после операции и введения атропина | 149 (142;153) | 138 ± 12 | 89 ± 35 | 151 (147;160) | 155 ± 8 | <0,001* |
| На 1-е сутки после операции с введением атропина | 150 ± 21 | 131 (128;144) | 86 ± 27 | 167 ± 19 | 152 ± 9 | <0,001* |
| На 3-е сутки после операции с введением атропина | 147 ± 18 | 130 ± 11 | 74 ± 13 | 162 ± 17 | 151 ± 12 | <0,001* |

* Различия статистически значимы.

В 3-й группе (рис. 1, в) ЧСС снизилась сразу после аппликации гидрогеля ($p < 0,001$) и удерживалась на таком уровне в течение как минимум 3 сут.

В 4-й группе (рис 1, г) показатели исходно и сразу после операции не отличались ($p = 0,061$). Введение атропина ожидаемо увеличивало ЧСС. Анализ динамики ЧСС в целом после аппликации гидрогеля без амиодарона на контрольных точках (сравнение нескольких зависимых групп – критерий Фридмана ANOVA) различий не показал ($p = 0,076$).

В 5-й группе (рис 1, д) необходимо отметить значимое снижение ЧСС после внутривенного введения 60 мг амиодарона ($p = 0,005$). После атропина показатель увеличился и далее оставался без значимой динамики ($p = 0,711$).

Что касается динамики длительности интервалов P-Q, Q-T, комплекса QRS в группах, то важно отметить следующее: в 1-й и 4-й группах статистически значимой динамики не было, во 2-й группе увеличился интервал P-Q ($p = 0,002$), в 3-й группе расширились интервалы P-Q ($p = 0,001$) и Q-T ($p < 0,001$), в 5-й группе также увеличился интервал Q-T ($p < 0,045$) (табл. 4).

Нарушение проводимости после вмешательства выявлено в 3-й и 5-й группах – в 71 и 20% случаев соответственно. Также в этих группах отмечалось статистически значимое повышение уровня ферментов печени (АСТ, АЛТ) (см. таблицу 4).

Во всех группах после операции снизился уровень гемоглобина, повысились уровни лейкоцитов и нейтрофилов.

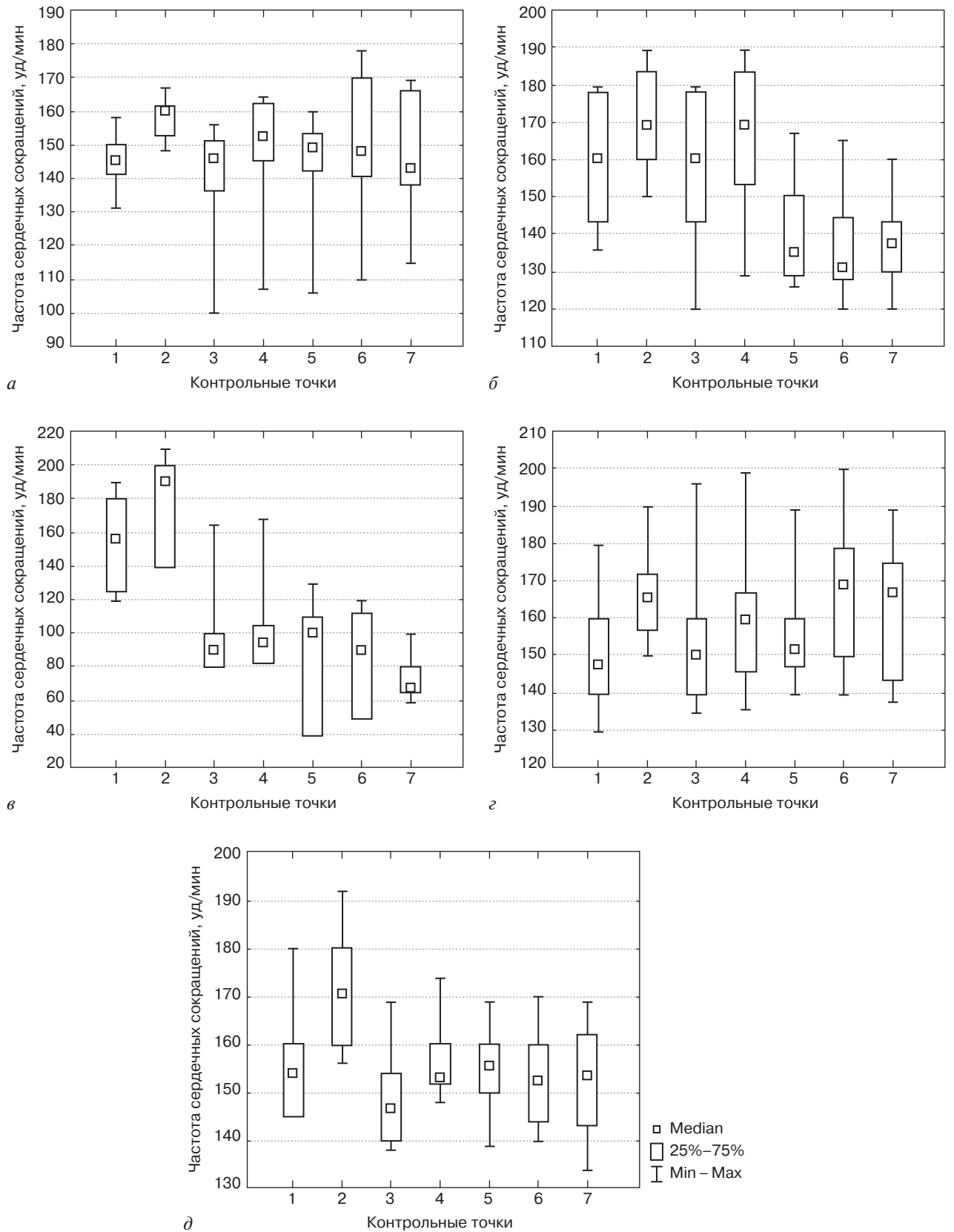


Рис. 1. Динамика частоты сердечных сокращений по группам:

а – 1-я группа; б – 2-я группа; в – 3-я группа; г – 4-я группа; д – 5-я группа.

1 – до операции; 2 – до операции после введения атропина; 3 – сразу после операции; 4 – сразу после операции с введением атропина; 5 – через 2 часа после операции и введения атропина; 6 – на 1-е сутки после операции с введением атропина; 7 – на 3-е сутки после операции с введением атропина

Таблица 4

Динамика некоторых инструментальных и лабораторных показателей во 2-й, 3-й и 5-й группах

| Параметр | До операции | После операции | <i>p</i> |
|--------------------------------|-------------|----------------|----------|
| 2-я группа | | | |
| <i>P-Q</i> , мс | 70 ± 9 | 83 ± 9 | 0,002* |
| 3-я группа | | | |
| <i>P-Q</i> , мс | 70 (60;90) | 90 (60;100) | 0,001* |
| <i>Q-T</i> , мс | 130 ± 13 | 164 ± 12 | <0,001* |
| АВ-блокады II и III степени, % | 0 | 71 | 0,004* |
| АСТ, Ед/л | 33 ± 4 | 35 (32;60) | 0,018* |
| АЛТ, Ед/л | 34 ± 1 | 36 (32;58) | 0,020* |
| 5-я группа | | | |
| <i>Q-T</i> , мс | 141 ± 11 | 148 ± 15 | 0,045* |
| АВ-блокады II и III степени, % | 0 | 20 | 0,168 |
| АСТ, Ед/л | 31 ± 5 | 51 ± 21 | 0,039* |
| АЛТ, Ед/л | 33 ± 5 | 53 ± 26 | 0,037* |

*Различия статистически значимы.

Гистологическое исследование

Группы с применением гидрогеля с амиодароном в целом имели схожую морфологическую картину. На рисунке 2 представлена гистологическая картина миокарда правого предсердия на 14-е сутки после применения гидрогеля с амиодароном. Миокард правого предсердия обычной структуры, без видимых на световом уровне изменений, без признаков воспаления и повреждения. Отсутствуют ишемические и контрактурные повреждения. Кардиомиоциты с умеренной неравномерной гипертрофией. Интерстиции миокарда со слабовыраженным очаговым фиброзом.

Обсуждение

В последние годы все большее распространение получают методики локального применения лекарственного препарата. Данные методики широко распространены в онкологии, дерматологии, травматологии.

Нерешенными вопросами применения препаратов с местной доставкой являются длительность их действия, токсичность, сохранение терапевтического эффекта, путь элиминации. Особую важность эти вопросы приобретают именно в кардиохирургической практике в связи с тем, что любые токсические воздействия на сердце могут привести к констриктивным изменениям миокарда, инфекционно-воспалительным осложнениям, экссудативным перикардитами и т. д. [19, 20]

Технических сложностей при выполнении манипуляции по применению гидрогеля с амиодароном «Колегель» в нашем исследовании не возникло. Вся процедура введения гидрогеля занимала всего несколько минут, что позволяет значительно не увеличивать длительность основного этапа оперативного вмешательства.

В группе с внутривенным применением амиодарона отмечено статистически значимое повышение уровня ферментов печени. Очевидно, данные изменения обусловлены системным эффектом препарата, который существенно уменьшается при локальном эпикардиальном применении. При внутривенном введении зарегистрировано значимое снижение ЧСС,

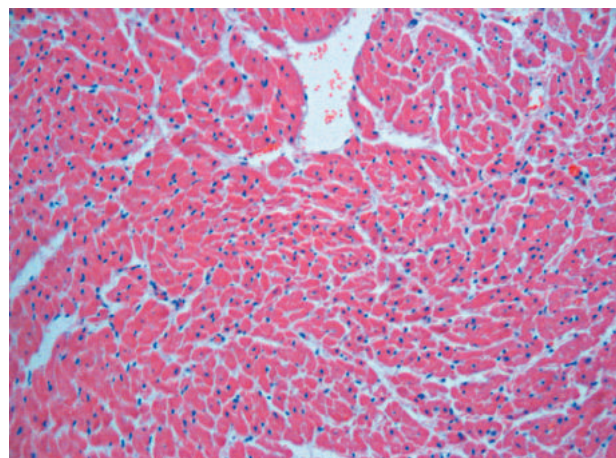


Рис. 2. Гистологическая картина миокарда правого предсердия после применения гидрогеля с амиодароном

однако не удалось избежать развития нарушений проводимости сердца, а также удлинения интервала $Q-T$.

При анализе результатов 4-й группы отмечено, что воздействие гидрогелем на сердце сопровождалось повышением уровня лейкоцитов, однако при сравнении с группой внутривенного введения данное повышение статистически не значимо. В той же группе наблюдалось значимое повышение ЧСС, по-видимому, обусловленное хирургической манипуляцией. С учетом данных изменений, а также патоморфологического исследования можно сделать вывод, что гидрогель не является агрессивным инфекционным агентом, несмотря на непосредственное нанесение на эпикард.

В 3-й группе концентрацию амиодарона (6 мг) мы считали токсичной до начала эксперимента и отметили ожидаемое увеличение случаев развития нарушений проводимости сердца (до 70%) после аппликации. Также мы наблюдали значимое повышение уровней АСТ и АЛТ. Данные этой группы имели большое значение для определения токсичной концентрации амиодарона в геле при его эпикардальном применении.

Результаты исследования подтверждают высокую степень эффективности локального эпикардального применения гидрогеля с амиодароном в снижении ЧСС. Опасение вызывала именно безопасность использования методики. Поэтому в своей работе мы акцентировали внимание на определении уровня безопасности применения гидрогеля: провели оценку безопасности препарата с помощью лабораторных и гистологических методов, ЭКГ, функциональных методов исследования. По результатам работы стоит признать, что методика имеет достаточный профиль безопасности.

Для оценки изменений миокарда предсердий и желудочков, а также перикарда всем кроликам проводилось патоморфологическое исследование. Мы не наблюдали воспалительных, поствоспалительных изменений в миокарде после применения гидрогеля с амиодароном. Миокард после аппликации структурен, в сравнении с начальными данными прогрессирования фиброза не отмечено. Данная гистологическая картина важна, так как основной проблемой мы исходно считали развитие инфекционно-воспалительных изменений на фоне аппликации гидрогеля.

Возможным осложнением при локальном применении амиодарона в виде гидрогеля явля-

ется развитие синоатриальных и АВ-блокад. В решении этой проблемы помогает правильный расчет дозы амиодарона в геле. Оптимальная дозировка амиодарона в гидрогеле — 3 мг. При такой концентрации препарата происходило значимое снижение средней ЧСС без развития внутрисердечной и предсердно-желудочковых блокад. При увеличении концентрации амиодарона до 6 мг мы отмечали значимый рост количества случаев нарушения проводимости сердца (до 70%), а при уменьшении дозировки амиодарона до 1 мг и вовсе не наблюдали эффекта амиодарона в снижении ЧСС. Сам гидрогель воздействия на проводящую систему не оказывает.

Для оценки эффективности гидрогеля с амиодароном мы рассматривали разные варианты контроля: определение концентрации амиодарона в предсердиях, крови, определение эффективности рефрактерного периода путем подшивания временных миокардиальных электродов. Однако мы посчитали, что контроль ЭКГ и длительный мониторинг ЧСС даст нам достаточно информации для подтверждения эффективности локального применения амиодарона.

Также особую важность представляет экономическая составляющая локальной методики применения амиодарона. По сравнению с внутривенными и пероральными формами введения препарата в последнем случае экономические затраты значимо ниже.

Результаты исследования продемонстрировали достаточную эффективность локального эпикардального применения гидрогеля с амиодароном «Колегель» в снижении ЧСС с приемлемым профилем безопасности у беспородных кроликов. Значительным дополнением к результатам стал противовоспалительный эффект гидрогеля с амиодароном «Колегель», что в будущем, возможно, расширит показания к использованию этого препарата. Мы считаем, что данный эффект требует детального исследования с соответствующим дизайном.

Заключение

На основании проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. В эксперименте на животных продемонстрировано, что гидрогелевый материал «Колегель» с амиодароном обладает достаточной безопасностью при локальной эпикардальной доставке препарата. При данном способе применения минимизируются системные побочные

эффекты на фоне должного профиля эффективности.

2. Гидрогель с амиодароном «Колегель» эффективен в снижении ЧСС у беспородных кроликов в сравнении с контрольной группой и группой внутривенного введения препарата ($p < 0,001$). Наиболее оптимальная доза амиодарона в гидрогеле при локальном применении — 3 мг. При такой дозировке можно избежать эпизодов нарушений внутрипредсердной и предсердно-желудочковой проводимости.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

- Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 749, 274e–318e. DOI: 10.1592/phco.30.7.749
- Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
- Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J., Kléber A.G., Lab M.J., Legato M.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103 (5): 769–77.
- Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология*. 2015; 9 (2): 40–51. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04
- Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123 (1): 104–23. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4
- Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г., Булаева Н.И., Жолбаева А.З., Машина Т.В. и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбозэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (3): 262–72. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272
- Mitchell L.B. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol*. 2011; 27 (1): 91–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.11.005
- Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (1): 5–13. DOI: 10.1177/1074248410378120
- Imazio M., Brucato A., Cermin R., Ferrua S., Maggolini S., Beqaraj F. et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1522–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1208536
- Imazio M., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Belli R., Maestroni S. et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP) a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (7): 409–14. DOI: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359
- Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Глушко Л.А., Ле Т.Г. Метаанализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования. *Клиническая медицина*. 2016; 94 (2): 85–92. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-85-92
- Bockeria O.L., Shvartz V.A., Akhobekov A.A., Kiselev A.R., Prokhorov M.D., Golukhova E.Z., Bockeria L.A. Statin therapy in the primary prevention of early atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Indian Heart J.* 2016; 68 (6): 792–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.002.
- Bockeria O.L., Shvartz V.A., Akhobekov A.A., Glushko L.A., Le T.G., Kiselev A.R., Prokhorov M.D., Bockeria L.A. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early post-operative period after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Cor et Vasa*. 2017; 59 (3): e266–71. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.11.003
- Ayers G.M., Rho T.H., Ben-David J., Besch H.R., Zipes D.P. Amiodarone instilled into the canine pericardial sac migrates transmurally to produce electrophysiologic effects and suppress atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7 (8): 713–21.
- Canbaz S., Erbas H., Huseyin S., Duran E. The role of inflammation in atrial fibrillation following open heart surgery. *J. Int. Med. Res.* 2008; 36 (5): 1070–6. DOI: 10.1177/147323000803600526
- Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Klugin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237
- Takeda T., Shimamoto T., Marui A., Saito N., Uehara K., Minakata K. et al. Topical application of a biodegradable disc with amiodarone for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91 (3): 734–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.022
- Wang W., Feng X.D., Wang X.N., Yuan X.H. Effectiveness of biatrial epicardial application of amiodarone-releasing adhesive hydrogel to prevent postoperative atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (3): 939–43. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.049
- Darsinos J.T., Karli J.N., Samouilidou E.C., Krumbholz B., Pistevo A.C., Levis G.M. Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37 (6): 301–6.
- Бокерия Л.А., Новикова С.П., Бокерия О.Л., Костров В.И., Салохединова Р.Р., Николашина Л.Н. и др. Пленочные композиции на основе желатина, структурированные разными способами. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2014; 15 (4): 60–72.

References

- Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 749, 274e–318e. DOI: 10.1592/phco.30.7.749
- Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
- Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J., Kléber A.G., Lab M.J., Legato M.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103 (5): 769–77.
- Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal” marker searching. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2015; 9 (2): 40–51 (in Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04
- Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123 (1): 104–23. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4
6. Golukhova E.Z., Gromova O.I., Arakelyan M.G., Bulaeva N.I., Zholbaeva A.Z., Mashina T.V. et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, nonischemic atrial fibrillation. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2017; 11 (3): 262–72. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272
 7. Mitchell L.B. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27 (1): 91–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.11.005
 8. Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (1): 5–13. DOI: 10.1177/1074248410378120
 9. Imazio M., Brucato A., Cermin R., Ferrua S., Maggolini S., Beqaraj F. et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1522–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1208536
 10. Imazio M., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Belli R., Maestroni S. et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP) a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (7): 409–14. DOI: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359
 11. Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvarts V.A., Glushko L.A., Le T.G. Meta-analysis of clinical studies on the use of statins for prevention of atrial fibrillation soon after coronary bypass surgery. *Klinicheskaya Meditsina (Clinical Medicine)*. 2016; 94 (2): 85–92 (in Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-85-92
 12. Bockeria O.L., Shvartz V.A., Akhobekov A.A., Kiselev A.R., Prokhorov M.D., Golukhova E.Z., Bockeria L.A. Statin therapy in the primary prevention of early atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Indian Heart J.* 2016; 68 (6): 792–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.002.
 13. Bockeria O.L., Shvartz V.A., Akhobekov A.A., Glushko L.A., Le T.G., Kiselev A.R., Prokhorov M.D., Bockeria L.A. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early post-operative period after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Cor et Vasa*. 2017; 59 (3): e266–71. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.11.003
 14. Ayers G.M., Rho T.H., Ben-David J., Besch H.R., Zipes D.P. Amiodarone instilled into the canine pericardial sac migrates transmurally to produce electrophysiologic effects and suppress atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7 (8): 713–21.
 15. Canbaz S., Erbas H., Huseyin S., Duran E. The role of inflammation in atrial fibrillation following open heart surgery. *J. Int. Med. Res.* 2008; 36 (5): 1070–6. DOI: 10.1177/147323000803600526
 16. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237
 17. Takeda T., Shimamoto T., Marui A., Saito N., Uehara K., Minakata K. et al. Topical application of a biodegradable disc with amiodarone for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91 (3): 734–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.022
 18. Wang W., Feng X.D., Wang X.N., Yuan X.H. Effectiveness of biatrial epicardial application of amiodarone-releasing adhesive hydrogel to prevent postoperative atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (3): 939–43. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.049
 19. Darsinos J.T., Karli J.N., Samouilidou E.C., Krumbholz B., Pisteos A.C., Levis G.M. Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37 (6): 301–6.
 20. Bockeria L.A., Novikova S.P., Bockeria O.L., Kostrov V.I., Salokhednova R.R., Nikolashina L.N. et al. Film composition gelatin-based structured by different ways. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva. Serdechno-Sosudistye Zabolevaniya (The Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery. Cardiovascular Diseases)*. 2014; 15 (4): 60–72 (in Russ.).

Поступила 27.10.2017
Принята к печати 16.11.2017