Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie.
Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) este o caracteristică funcțională a inimii, care ține de evaluarea electrofiziologică a abilității de automatism al cordului. Reglarea şi controlul automatismului cardiac este prerogativa sistemului nervos autonom (vegetativ), care în fond determină şi capacitatea adaptării urgente a nodului sinoatrial la diferite solicitări intra- şi extracardiace. Totodată, perturbațiile controlului vegetativ, manifestate prin supraactivarea influențelor simpatice sau parasimpatice sau dezechilibrul lor dinamic (distonie neurocirculatorie ca expresie clinică) induc afectarea VRC şi facilitează acțiunea aritmogenă a diferitelor noxe endogene şi exogene. Ori, aceste tulburări pot cauza de sine stătător un fon aritmogen al cordului, conducând ulterior la apariția aritmiilor, în primul rând, a extrasistoliei, chiar în absența unor alterări notabile ale miocardului.
Deseori afectarea VRC evoluată pe un fundal de supraactivare a tonusului simpatic este asociată cu dereglări funcționale şi metabolice miocardice, cum ar fi spasmul coronarian şi depleția energetică.
Este cunoscută metoda de corecție a variabilității ritmului cardiac care include administrarea preparatului cardiotrop (taurina) [1].
Dezavantajul metodei date constă în aceea că ea nu asigură o corecție stabilă a variabilității ritmului cardiac.
Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea arsenalului de metode care pot asigura o corecție stabilă a variabilității ritmului cardiac.
Esența metodei constă în administrarea preparatului pe bază de extract din biomasa tulpinii de cianobacterii Spirulina platensis CNM – CB –02 (BioR) în doză de 1,05 mg/kilocorp cu viteza de 0,07 mg/kilocorp/min în calitate de remediu cardiotrop.
Experimentele s-au efectuat pe şobolani albi. VRC a fost evaluată cu ajutorul plăcii de achiziție Optim-420, coaptată la senzorul pletismometric plasat pe coada şobolanului şi conectată la calculator. Printr-un program special destinat acestui studiu s-au înregistrat în timp real valori cifrice şi material ilustrativ. Indicii de bază au fost: Moda (Mo) – durata ciclului cardiac mai des întâlnit într-un număr concret de cicluri cardiace (noi am folosit diapazonul repetat de 150 cicluri); Amplitudinea modei (AMo) – incidența procentuală a Mo în careul de 150 cicluri; Indicele devierilor variaționale (IDV) – devierile maxime în secunde în raport cu valoarea Mo; Indicele vegetativ al ritmului cardiac (IVR) – calculat prin formula 1/MoIDV; Indicele reglării adecvate a ritmului (IRA) – apreciat prin raportul AMo/Mo; Indicele Baevschi – estimat ca produsul AMox0,5IVR; Indicele echilibrului vegetativ (IEV) – evaluat prin formula AMo/IDV; Indicele aritmogen (IA) – calculat prin raportul Mo/IDV (micşorarea lui semnifică creşterea fonului aritmogen, iar valorile dedublate şi mai mici sunt acompaniate de apariția extrasistolelor, documentate electrocardiografic).
Pentru a induce tulburarea RC am utilizat fluorura de sodiu, care în anumite doze cumulative, atinse la infuzie lentă, conduce la disfuncția controlului vegetativ asupra cordului. Fluorul (F), prin inhibiția colinesterazei activează tonusul parasimpatic, iar prin activarea enzimei de conversie angiotensinică stimulează formarea Ang II care, după cum se ştie, cauzează activarea tonusului simpatic. Deci este un model concludent de dezechilibrare vegetativă. Clearensul fluorului nu este rapid, ceea ce oferă posibilitatea de a estima în dinamică gradul de restabilire a RC sau eficiența de corecție a preparatelor explorate. Pentru a reproduce o tulburare a RC cât mai aproape de condițiile naturale este necesar de a realiza o pantă joasă de creştere a concentrației de F în organism, evitând totodată alterările proprii ale cardiomiocitelor antrenate în generarea şi propagarea potențialului de acțiune. În acest scop am împlântat în abdomenul şobolanului la adâncimea de 2 mm o canulă din titan, fixată exterior prin bandaj special. Folosirea ei este utilă, de regulă, după circa o săptămână, timp necesar pentru vindecarea rănii, care zilnic se prelucrează aseptic. Determinarea dozei optime de NaF în modelarea tulburării RC (doză hotar între dereglarea variabilității şi apariția aritmiei propriu-zise) am efectuat-o pe fundalul estimării valorii IA, diminuarea căruia sub 40% din nivelul control este asociată cu apariția aritmiilor, în primul rând, a extrasistoliei.
Şobolanilor aflați în narcoză li s-au administrat prin canula de titan timp de 15 min 3 doze de NaF (fluorură de sodiu): 0,5; 1,0 şi 1,5 mg/kilocorp/min. Modificarea maximă a indicilor VRC în aceste modele experimentale este constatată la minutul 20 după oprirea infuziei (sau minutul 35 de la începutul acțiunii fluorului). Valorile indicelui aritmogen în acest timp corespunzătoare dozelor de NaF administrate sunt prezentate în tab. 1.
Tabelul 1
Valorile indicelui aritmogen la minutul 20 de la oprirea infuziei NaF

Inițial, până la infuzie	NaF în doză de 0,5 mg/kilocorp/min (n=9)	NaF în doză de 1,0 mg/ kilocorp/min (n=9)	NaF în doză de 1,0 mg/ kilocorp/min (n=9)
4,4±0,3	2,74±0,13	1,81±0,08	1,51±0,08

La doza de 0,5 mg/ kilocorp/min NAF, valoarea IA a constituit 62% din valoarea inițială, iar la doza de 1,5 mg/kilocorp/min – circa 34%. Reducerea cu 2/3 a valorii indicelui aritmogen în ultimul caz indică o destabilizare electrofiziologică profundă, care într-adevăr a fost asociată electrocardiografic cu extrasistolia, deci doza de hotar este 1,0 mg/ kilocorp/min, doză care apropie la maxim posibilitățile experimentului de scopul indicat, şi această doză de NaF se va utiliza ulterior în testarea efectului de corecție al Bio-R.
Pentru a testa doza de corecție optimă a preparatului Bio-R am evaluat acțiunea lui asupra indicelui aritmogen (pe fundalul acțiunii fluorului) în diapazonul 0,03…0,11 mg/ kilocorp/min, utilizând 5 gradații de doză (0,03; 0,05; 0,07; 0,09; 0,11) şi luând în considerație faptul că Bio-R este un preparat biologic activ. Bio-R s-a infuzat timp de 15 min în dozele menționate îndată după sfârşitul administrării NaF în doza de 1,0 mg/ kilocorp/min. Rezultatele obținute la minutul 20 de la oprirea infuziei NaF sau la minutul 5 de la oprirea infuziei Bio-R sunt prezentate în tab. 2.
Tabelul 2
Valorile indicelui aritmogen la acțiunea Bio-R pe fundalul administrării F

Inițial	NaF n=9	Bio-R 0,03 n=9	Bio-R 0,05 n=8	Bio-R 0,07 n=9	Bio-R 0,09 n=9	Bio-R 0,11 n=8
4,4±0,3	1,81±0,08 p<0,001	2,40±0,13 +33% p<0,01	2,90±0,17 +60% p<0,01	3,50±0,19 +93% p<0,05	3,10±0,21 +71% p<0,01	2,60±0,14 +44% p<0,001

Legendă: p – valoarea semnificativă comparativ cu nivelul inițial exprimat în devieri procentuale calculate în raport cu valoarea IA documentată la infuzia NaF.

Aşadar, analiza tabelului certifică că cel mai înalt grad de restabilire a indicelui aritmogen se datorează acțiunii preparatului Bio-R în doza de 0,07 mg/ kilocorp/min. Această doză este utilizată de noi în experimentele următoare.

Taurina (T), în calitate de cea mai apropiată invenție, s-a administrat timp de 15 min în doza de 3,5 mg/kilocorp/min, luând în considerație faptul că doza solitară de administrație parenterală a acestui aminoacid, după datele din literatură şi experiența noastră, este mai frecvent utilizată ca fiind de 50 mg/ kilocorp.

Atât taurina, cât şi Bio-R, s-au infuzionat 15 min în dozele indicate în următoarele circumstanțe: îndată după oprirea infuziei NaF sau la minutul 20 de la oprirea administrării NaF, când expresiile de tulburare a VRC induse de fluor sunt maxime.

Valorile indicilor VRC în aceste două experimente sunt prezentate în tabelele 3 şi 4 respectiv.

Tabelul 3

Valorile indicilor VRC la administrarea timp de 15 min a taurinei (3,5 mg/ kilocorp/min) şi Bio-R (0,07 mg/ kilocorp/min) îndată după oprirea infuziei NaF, documentate la minutul 20

Indici	Inițial	NaF	NaF+T	NaF+Bio-R
Mo, s	0,44±0,04	0,98±0,09*	0,62±0,05*	0,48±0,04 &
AMo, %	81±5	26±2*	53±4* &	75±5 &
IDV, s	0,10±0,01	0,54±0,03*	0,29±0,02* &	0,12±0,01 &
IVR, 1/s2	22,7±1,5	1,90±0,18*	5,56±0,40* &	17,40±1,30* &
IRA, u.c.	185±16	27±2*	85±6* &	156±13 &
I. Baevschi, u.c.	920±77	25±2*	147±12* &	652±50* &
IEV, u.c.	810±67	48±4*	183±16* &	625±48* &
IA	4,4±0,3	1,81±0,08*	2,70±0,18* &	3,50±0,19* &

Legendă:* – semnificativ comparativ cu valoarea inițială;

& – semnificativ comparativ cu indicele VRC la administrarea numai de NaF.

După cum se vede din tab. 3, administrarea timp de 15 min a NaF în doză de 3,5 mg/ kilocorp/min afectează concludent VRC, care poate fi semnificativ corectată prin taurină şi, îndeosebi, prin Bio-R, când administrarea lor timp de 15 min se realizează îndată după sfârşitul infuziei fluorului. Datele documentate la minutul 20 de la oprirea infuziei NaF mărturisesc despre o valoare notabil joasă a AMo (1/3 din valoarea inițială), în cazul acțiunii solitare a fluorului. Acest fenomen indică o destabilizare electrofiziologică marcată a cordului, confirmată şi prin creşterea multiplă a IDV. La acțiunea taurinei micşorarea AMo a fost de două ori mai mică, iar la acțiunea Bio-R acest indice s-a depreciat semnificativ față de valoarea inițială. Merită atenție prin semnificația sa de pronosticare a aritmogenității valoarea IA, care la acțiunea fluorului a scăzut până la circa 41% din nivelul inițial. Spre comparație: la administrarea T diminuarea lui a fost constatată în medie până la 61%, iar la infuzia Bio-R nu mai jos de 79%. Indicele echilibrului vegetativ a suportat o scădere dramatică la acțiunea fluorului: de la 810±67 până la 48±4 u.c., fapt ce subliniază prezența unui control vegetativ defectuos sever asupra performanțelor electrofiziologice cardiace. În corecția cu T micşorarea IEF a fost de 4 ori mai mică, iar în corecția cu Bio-R de circa 12 ori mai mică. Practic în aşa manieră au evoluat dinamic şi valorile indicelui Baevschi şi indicele de reglare adecvată a VRC.

În a doua fază a experimentului taurina şi Bio-R s-au administrat 15 min în aceleaşi doze acumulative, începând cu minutul 20 de la oprirea infuziei NaF, deci când modificările indicilor VRC sunt maxime, datele fiind documentate după 10 min de la oprirea infuziei preparatelor sau după 45 min (20+15+10) de la oprirea infuziei NaF (tab. 4).

Tabelul 4

Valorile indicilor VRC la administrarea timp de 15 min a taurinei (3,5 mg/kilocorp/min) şi Bio-R (0,07 mg/kilocorp/min) începând cu minutul 20 de la oprirea infuziei NaF, documentate la minutul 45

Indici	Inițial	NaF	NaF+T	NaF+Bio-R
Mo, s	0,44±0,04	0,68±0,05*	0,61±0,05* &	0,50±0,04 &
AMo, %	81±5	42±4*	57±4* &	73±5 &
IDV, s	0,10±0,01	0,28±0,03*	0,21±0,01* &	0,11±0,01 &
IVR, 1/s2	22,7±1,5	5,3±0,4*	7,8±0,5* &	13,3±1,3* &
IRA, u.c.	185±16	62±5*	93±7* &	146±13 &
I. Baevschi, u.c.	920±77	112±9*	223±117* &	490±42* &
IEV, u.c.	810±67	150±11*	271±19* &	486±40* &
IA	4,40±0,30	2,43±0,11*	2,90±0,16* &	3,30±0,19* &

Legendă:* – semnificativ comparativ cu valoarea inițială

& – semnificativ comparativ cu indicele VRC la administrarea numai de NaF

Datele experimentale certifică la min 45 de la oprirea infuziei NaF o restabilire notabilă a indicilor VRC în afara administrării T sau Bio-R, comparativ cu statusul documentat la minutul 20. Importantă este creşterea cu 60% a AMo şi a IA cu circa 1/3. Cu toate acestea, toţi parametrii VRC explorați au rămas semnificativ deviați de la valorile inițiale. Această redresare moderată la minutul 45 a performanțelor electrofiziologice poate fi datorată clearensului fluorului şi amorsării mecanismelor reparatorii ale eşalonului doi. În acest context este de menționat că şi la minutul 90 după oprirea infuziei NaF restabilirea VRC a fost incompletă. Totodată, administrarea T sau Bio-R, chiar în platoul celor mai profunde dereglări ale VRC, a condus la o ameliorare mai concludentă, superior inerentă preparatului de origine algală.

Valoarea IA a crescut până la 3,3±0,19 contra 2,9±0,16 la administrarea T sau 2,43±0,11 fără medicație. AMo a atins un nivel comparabil cu cel inițial (73±5 contra 81±5, discrepanță nesemnificativă), beneficiu asociat şi de normalizarea IDV (la administrarea T aceşti indici au rămas totuşi veritabil deviați de nivelul inițial). IEV, indicele Baevschi, ca şi IRA, au crescut practic de 2 ori mai mult decât în lotul cu T. La această conotație este de menționat că la minutul 90 tulburările RC induse de acțiunea F totalmente s-au restabilit prin administrarea Bio-R, gradul căreia la administrarea taurinei a rămas totuşi mai inferior.

Aşadar, preparatul Bio-R administrat în doza 0,07 mg/kilocorp/min (doza cumulativă într-un minut - 1,05 mg/kilocorp) conduce la o corecție concludentă a tulburărilor variabilității ritmului cardiac induse de fluor, net superioară modulatorului natural al activității cardiace, taurinei.