



РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ХИЩНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

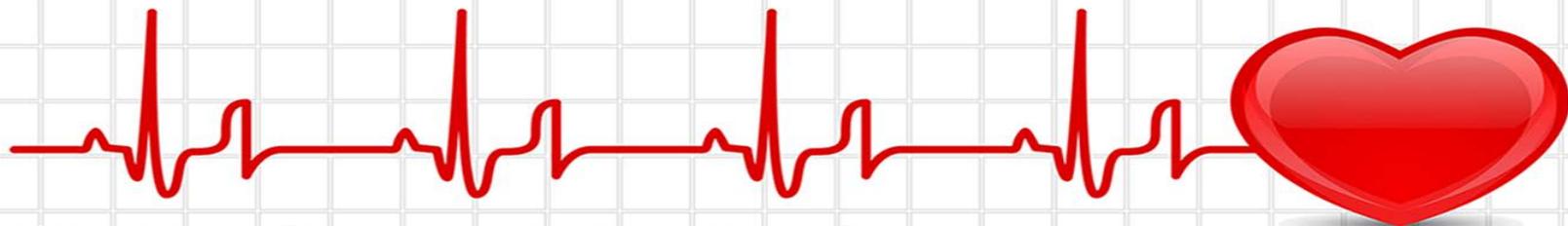


Мазукина Елизавета Владимировна,
заместитель руководителя отдела
экспериментальной фармакологии
и токсикологии

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКГ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Регистрация и анализ ЭКГ выполняется при проведении следующих видов исследований:

- ▶ изучение токсических свойств ЛС;
- ▶ изучение фармакологической безопасности ЛС в отношении сердечно-сосудистой системы*;
- ▶ изучение фармакодинамики ЛС.



*ICH S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.

ГОСТ Р 56700-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности.



ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТЕСТ-СИСТЕМ

При выборе тест-системы стоит учитывать:

- ▶ способность реагировать на фармакодинамические эффекты;
- ▶ фармакокинетический профиль;
- ▶ вид, линию/породу, пол и возраст животных / тест-систем;
- ▶ восприимчивость, чувствительность тест-системы;
- ▶ воспроизводимость;
- ▶ ранее полученные данные о действующем веществе.



ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЗАЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ССС

- ▶ При регистрации параметров ЭКГ на бодрствующих животных необходимо проводить предварительное длительное приучение животных к процедурам.
- ▶ Допустимо использовать наркотизацию/седацию для регистрации параметров ЭКГ.

ПРЕИМУЩЕСТВА

наркотизации/седации:

- снижение межиндивидуальной вариативности параметров, обусловленных стрессом, двигательной активностью животных;
- сокращение трудозатрат.

НЕДОСТАТКИ

наркотизации/седации :

- возможное влияние средств наркотизации/седации на оцениваемые параметры ЭКГ;
- возможное влияние средств наркотизации/седации на состояние органов и систем животных.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хорьки

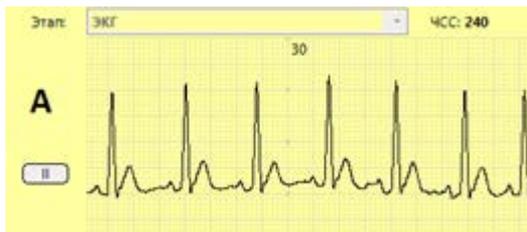
Препарат	Доза	Количество самцов	Количество самок
Без наркотизации		81	33
Золетил	12 мг/кг	45	44
Ксилазин	1-2 мг/кг	69	72

Собаки

Препарат, доза	Количество самцов	Количество самок
Метомедин – 10-15 мкг/кг + Пропофол – 1 мг/кг	25	17



ТИПИЧНЫЕ ЭКГ ХОРЬКОВ И СОБАК



ЭКГ хорька, II отведение (10 мм – 1мВ, 50 мм/с):

A – самец, без наркотизации (синусовый ритм);

B – самец, наркотизированный Золетилом (синусовый ритм);

C – самец, наркотизированный Ксилазином (синусовая аритмия).



ЭКГ собаки, II отведение (10 мм – 1мВ, 50 мм/с).

Дыхательная аритмия



ЗУБЕЦ T

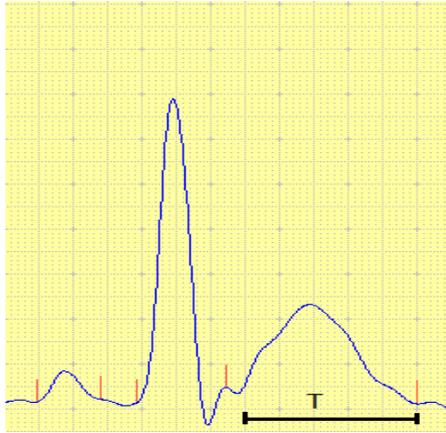


Рисунок 1. Хорек.
Высокий и широкий зубец T, II отведение
(40 мм – 1мВ, 200 мм/с).

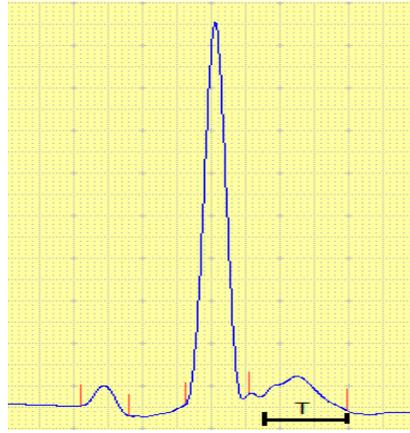


Рисунок 2. Хорек.
Низкий и узкий зубец T, II отведение
(40 мм – 1мВ, 200 мм/с).

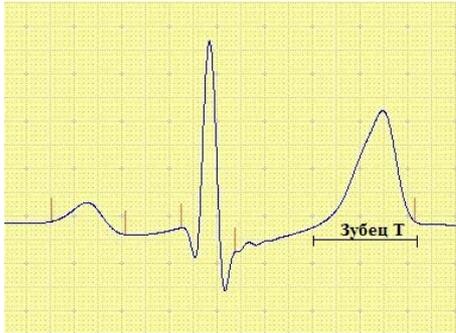


Рисунок 3. Собака.
Высокий и широкий зубец T, II отведение
(40 мм – 1мВ, 200 мм/с).

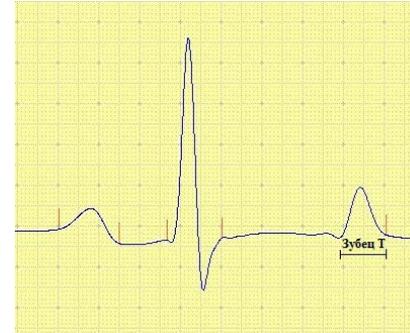


Рисунок 4. Собака.
Низкий и узкий зубец T, II отведение
(40 мм – 1мВ, 200 мм/с).

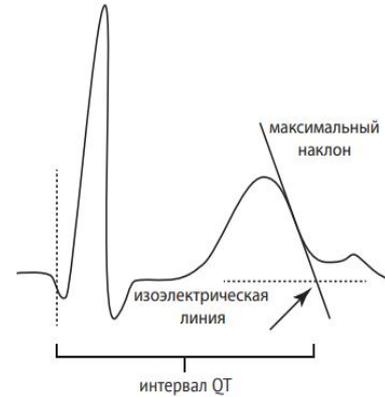


Рис. 5. Измерение QT (однофазный зубец T) с помощью касательной наклонной к зубцу T*.

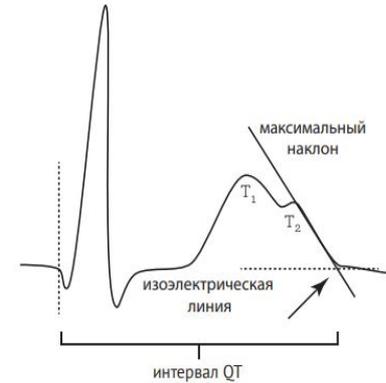


Рис. 6. Измерение QT (двухфазный зубец T) с помощью касательной наклонной к зубцу T*.

*Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза. – Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулёзом, 2017.



ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКГ ХОРЬКОВ

	Показатель	ЧСС, уд/мин	RR, мс	RR (min), мс	RR (max), мс	P, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс
Самцы хорьков									
Без наркотизации, <i>n</i> = 81	M±SEM	234±4	263±5	241±4	294±6	35±0,8	65±0,9	48±0,5	113±2
Золетил, <i>n</i> = 45	M±SEM	259±4¹	234±4¹	224±4	241±4	33±0,8	56±1,0¹	50±0,5	122±2¹
Ксилазин, <i>n</i> = 69	M±SEM	132±4^{1,2}	460±12^{1,2}	349±7^{1,2}	640±25^{1,2}	36±0,8	66±0,9²	53±1,0^{1,2}	150±1^{1,2}
Самки хорьков									
Без наркотизации, <i>n</i> = 33	M±SEM	260±11³	245±10³	224±9³	276±13	30±1,3³	58±2,0³	46±0,8³	112±4
Золетил, <i>n</i> = 44	M±SEM	292±5^{1,3}	207±3³	193±4³	221±5³	32±1,1	53±1,1³	48±1,2	111±2³
Ксилазин, <i>n</i> = 72	M±SEM	129±4^{1,2}	459±14^{1,2}	359±9^{1,2}	632±26^{1,2}	33±0,8^{1,3}	64±0,9^{1,2}	51±0,8¹	143±2^{1,2,3}

Примечания:

1 – значимые отличия от группы, не получавшей наркоз;

2 – значимые отличия от группы, получавшей Золетил;

3 – значимые отличия от самцов.



ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКГ (АМПЛИТУДА ЗУБЦОВ)

	Показатель	P, мВ	Q, мВ	R, мВ	S, мВ	T, мВ
Хорьки						
Без наркотизации, <i>n</i> = 65	M±SEM	0,12±0,007	0±0,003	1,7±0,06	-0,08±0,011	0,26±0,019
Золетил, <i>n</i> = 89	M±SEM	0,13±0,006	0±0,000	1,9±0,05	-0,10±0,009	0,24±0,012
Ксилазин, <i>n</i> = 141	M±SEM	0,08±0,003^{1,2}	0±0,001	2,1±0,05^{1,2}	-0,14±0,009^{1,2}	0,39±0,013^{1,2}

Примечания:

- 1 – значимые отличия от группы, не получавшей наркоз;
2 – значимые отличия от группы, получавшей Золетил.



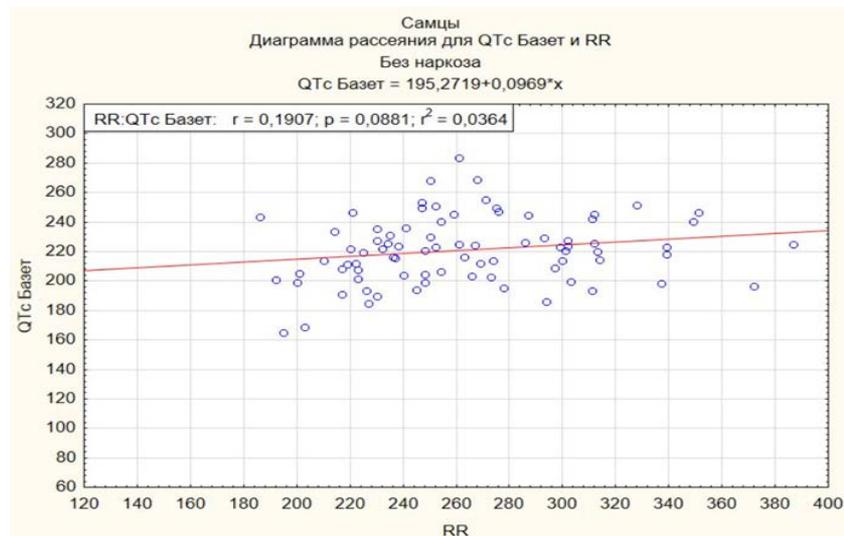
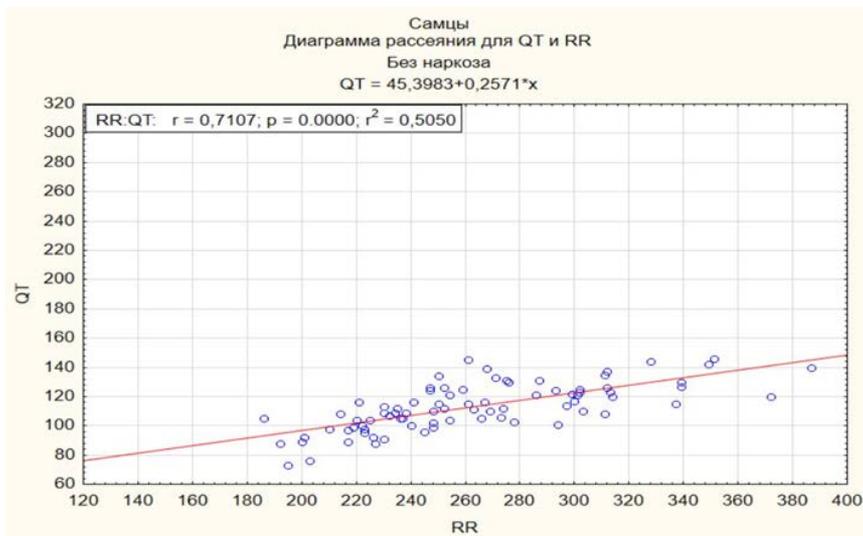
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКГ СОБАК

Показатель	ЧСС, уд/мин	RR, мс	RR (min), мс	RR (max), мс	P, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс
M±SEM	40±1,1	1553±36	504±13	2625±79	66±1	130±3	64±1	243±3

Показатель	P, мВ	Q, мВ	R, мВ	S, мВ	T, мВ
M±SEM	0,14±0,007	-0,10±0,01	1,36±0,058	-0,32±0,02	0,42±0,024



РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА QT И QTc



Хорьки. Нескорректированный интервал QT, самцы, без наркоза (n=81)

Хорьки. Интервал QTc, формула Базетта, самцы, без наркоза (n=81)

- ▶ При расчете QTc у хорьков формула Базетта была наиболее подходящей для использования у животных без наркотизации и наркотизированных Зоветилом.
- ▶ При наркотизации собак (Метомедин 10-15 мкг/кг + Пропофол 1 мг/кг) оценка QTc с использованием наиболее часто применяемых подходов (формулы Базетта, Фридерика и Саги) нецелесообразна.

РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКГ у ХОРЬКОВ

Показатель	Референтный интервал					
	Без разделения по полу					
	Без наркоза, n=65		Золетил, n=89		Ксилазин, n=141	
P, мВ	0,04–0,240		0,04–0,303		0,01–0,155	
Q, мВ	-0,05–0,000		0,00–0,000		-0,01–0,000	
R, мВ	0,91–2,652		1,12–2,668		0,95–3,206	
S, мВ	-0,24–0,000		-0,23–0,000		-0,36–0,000	
T, мВ	0,06–0,584		0,03–0,500		0,12–0,810	
Показатель	Самцы			Самки		
	Без наркоза, n=81		Без наркоза, n=33		Без наркоза, n=72	
	Золетил, n=45	Ксилазин, n=69	Золетил, n=44	Ксилазин, n=72	Ксилазин, n=72	Ксилазин, n=72
RR, мс	195–351	188–276	306–694	154–343	179–250	263–743
RR (min), мс	179–311	174–267	249–475	145–316	124–238	238–540
RR (max), мс	220–403	192–288	319–1052	162–401	183–305	293–1169
Δ RR (min) и RR (max), мс	3–162	5–52	20–652	5–155	3–134	24–720
ЧСС, уд/мин	171–308	218–319	86–196	175–391	240–335	81–228
P, мс	24–48	24–43	24–49	19–46	21–48	26–45
PQ, мс	54–85	41–65	54–80	33–75	39–68	49–76
QRS, мс	40–55	43–55	40–72	40–55	34–69	43–66
QT, мс	88–144	101–146	129–173	79–149	88–136	124–164
QTc(B)	185–268	214–292	192–259	183–268	197–295	185–251
QTc(F)	144–213	169–230	175–221	145–216	152–224	165–207
QTc(FM)	207–250	222–260	209–255	207–252	212–256	203–246
QTc(VdW)	155–202	171–210	182–215	152–205	158–203	174–203



СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ЭКГ ХОРЬКОВ С ЛИТЕРАТУРНЫМИ ДАННЫМИ

	Референсный интервал						*1	*2	*3
Показатель	Самцы			Самки			Литературные данные		
	Без наркоза, n=81	Золетил, n=45	Ксилазин, n=69	Без наркоза, n=33	Золетил, n=44	Ксилазин, n=72	Без наркоза	Кетамин и ксилазин	Кетамин и ксилазина
ЧСС, уд/мин	171–308	218–319	86–196	175–391	240–335	81–228	255 (210–315) ♂ (n=16) 285 (210–405) ♀ (n=27)	233±22 ♂♀ (n=27)	140–240 ♂ (n=25)
QRS, мс	40–55	43–55	40–72	40–55	34–69	43–66	0,04 (0,02–0,04) ♂♀ (n=43)	0,043±0,00 3 ♂♀ (n=27)	0,035–0,06 ♂ (n=25)
QT, мс	88–144	101–146	129–173	79–149	88–136	124–164	0,09 (0,06–0,16) ♂♀ (n=43)	0,12±0,04 ♂♀ (n=27)	0,08–0,14 ♂ (n=25)

1. Dudás-Györki Z., Szabó Z., Manczur F., Vörös, K. Echocardiographic and electrocardiographic examination of clinically healthy, conscious ferrets // Journal of Small Animal Practice. – 2011. – Vol. 52. – №. 1. – P. 18-25.
2. Fox J.G. Normal clinical and biologic parameters. In: Fox J.G., Marini R.P., eds. Biology and Diseases of the Ferret. 3rd ed. Ames, IA: John Wiley & Sons; 2014:157-185
3. Bone L., Battles A.H., Goldfarb R.D., Lombard C.W., Moreland A.F. Electrocardiographic values from clinically normal, anesthetized ferrets (*Mustela putorius furo*) // American Journal of Veterinary Research. – 1988. – Vol. 49. – №. 11. – P. 1884-1887.



РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКГ У СОБАК

Показатель	Референсный интервал
ЧСС, уд/мин	31–55
RR, мс	1091 – 1935
RR (min), мс	393 – 683
RR (max), мс	1920 – 3678
P, мс	51 – 78
PQ, мс	95 – 170
QRS, мс	53 –75
QT, мс	220 – 276
P, мВ	0,07 – 0,22
Q, мВ	-0,20 – 0,00
R, мВ	0,73 – 1,95
S, мВ	-0,54 – -0,08
T, мВ	0,16 – 0,67
QTc(B)	173 – 236
QTc(F)	185 – 244
QTc(FM)	114 – 227



СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ЭКГ СОБАК С ЛИТЕРАТУРНЫМИ ДАННЫМИ

Показатель	Референсный интервал	Литературные данные		
		Показатель	*1	*2
			Без наркоза	Фентанил+Этоmidат
ЧСС, уд/мин	31–55	ЧСС в минуту (M±SD)	111±6 ♂ (n=65) 120±5 ♀ (n=58)	-
		ЧСС в минуту (M±SEM)	-	74±1 ♂♀ (n=124)
RR, мс	1091 – 1935	RR, мс (MIN-MAX)	417-701 ♂ (n=65) 407-611 ♀ (n=58)	-
		RR, мс (M±SEM)	-	839±13 ♂♀ (n=124)
QRS, мс	53 – 75	QRS, мс (MIN-MAX)	36-46 ♂ (n=65) 22-37 ♀ (n=58)	-
		QRS, мс (M± SEM)	-	46±1 ♂♀ (n=124)
QT, мс	220 – 276	QT, мс (MIN-MAX)	201-233 ♂ (n=65) 198-232 ♀ (n=58)	-
		QT, мс (M± SEM)	-	249±2 ♂♀ (n=124)
QTc(B)	173 – 236	QTc (B) (MIN-MAX)	208-227 ♂ (n=65) 205-227 ♀ (n=58)	-
		QTc (B) (M±SEM)	-	274±2 ♂♀ (n=124)

1. Gauvin, D. V., Tilley, L. P., Smith Jr, F. W., & Baird, T. J. Electrocardiogram, hemodynamics, and core body temperatures of the normal freely moving laboratory beagle dog by remote radiotelemetry // Journal of pharmacological and toxicological methods. – 2006. – Т. 53. – №. 2. – С. 128-139.

2. van der Linde, H. J., Deuren, B. V., Somers, Y., Teisman, A., Gallacher, D. J. The Fentanyl/Etomidate-Anesthetized Beagle (FEAB) Model in Safety Pharmacology Assessment // Current protocols in pharmacology. – 2011. – Т. 54. – №. 1. – С. 10.13. 1-10.13

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных экспериментов установлены референсные интервалы по основным показателям ЭКГ (продолжительность RR , P , PQ , QRS , QT (в мс) и амплитуда зубцов R , P , Q , S , T (в мВ)) хорьков и собак.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

