

## ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФСКЕ И ХЕМОДИНАМСКЕ ПРОМЕНЕ АНЕСТЕЗИРАНИХ ПАСА ПОД ДЕЈСТВОМ ГЛУКАГОНА

Милановић З., Павловић А., Јовановић П., Бишевац Б., Милетић М.

Институт за Физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## ELECTROCARDIOGRAPHIC AND HEMODYNAMIC CHANGES IN ANESTHETIZED DOGS UNDER THE INFLUENCE OF GLUCAGON

Милановић З., Павловић А., Јовановић П., Бишевац Б., Милетић М.

Institute of Physiology, Medical Faculty Prishtina, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Scientific researches considering the effects of glucagon on cardiovascular system show that glucagon has a certain cardiostimulative potential. The fact that glucagon accomplishes its cardiostimulative effects by activating its own, highly specific glucagon receptors is of most importance. That's the reason why we've wanted to give more details about the effects that glucagon has on cardiovascular system in terms of having more precise image of its effects on hemodynamics and changes which can be seen on electrocardiogram. The experiment included six dogs treated with intravenous glucagon injection. Electrocardiograph and hemodynamic parameters (middle arterial pressure, central venous pressure and heart frequency) have been recorded in 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 40<sup>th</sup> minute. Electrocardiograph and heart frequency have been recorded by continuous monitoring. Middle arterial pressure has been recorded through catheter placed into a. femoralis while central venous pressure has been recorded through central venous catheter placed into v. femoralis. Having received the intravenous injection, glucagon shows extremely positive chronotropic effect, followed by ephemeral increase of middle arterial pressure, while central venous pressure has a significant decrease. Having received intravenous injection, P-R, Q-T and T-P interval have been significantly shorten.

**Key words:** Glucagon, Electrocardiograph, Central venous pressure, Arterial pressure, Heart frequency.

### САЖЕТАК

Досадашња научна истраживања из области ефеката глукагона на кардиоваскуларни систем указују да глукагон поседује одређени кардиостимулаторни потенцијал. Оно што је од нарочитог интереса је чињеница да глукагон свој кардиостимулаторни ефекат остварује активирањем сопствених, високо специфичних глукагонских рецептора. Зато смо желели да овим радом детаљније проучимо ефекте глукагона на К.В.С, у смислу јаснијег сагледавања његових ефеката на хемодинамику и промене које узрокује на електрокардиограму. Експеримент је изведен на 6 паса који су третирани и.в. болус ињекцијом глукагона. ЕКГ и хемодинамске варијабле (средњи артеријски притисак, централни венски притисак и срчана фреквенца) су регистровани у 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30 и 40 тој минути. ЕКГ и срчана фреквенца су регистровани континуираним мониторирањем. Средњи артеријски притисак је регистрован преко катетера који је увођен у артерију феморалис, док је централни венски притисак регистрован преко централног венског катетера који је уведен у вену феморалис. Након и.в. болус ињекције глукагон испољава изразито позитиван хронотропни ефекат, праћен краткотрајним повећањем средњег артеријског притиска, док ц.в.п. значајно пада. P-R, Q-T и T-P интервал се након и.в. болус ињекције глукагона значајно скраћују.

**Кључне речи:** Глукагон, ЕКГ, Централни венски притисак, Артеријски притисак, Срчана фреквенца.

### УВОД

Хумани глукагон је пептидни хормон састављен од 29 аминокиселина, поређаних у један полипептидни ланац, молекулске масе 3485. Продукују га алфа-2 ћелије тела и репа панкреаса али и дифузне ендокрине Л ћелије мукозе гастроинтестиналног тракта човека и неких животињских врста.

Базалне вредности циркулишућег глукагона износе од 50-100 пикограма /мл плазме. У овим физиолошким концентрацијама глукагон испољава неколико

различитих метаболичких дејстава. Његова примарна физиолошка улога је хепатична гликогенолиза, глуко-неогенеза, липолиза и кетогенеза. Осим ових физиолошких, глукагон испољава и многобројна фармакодинамска дејства, али она настају тек после употребе много виших концентрација од оних које се нормално налазе у плазми као последица ендогеног лучења. Од фармакодинамских дејстава од посебног су значаја његова дејства на К.В.С. у смислу позитивног хронотропног,

дромотропног и инотропног дејства. Ове ефекте испољава посредством специфичних глукагонских рецептора, што је и доказано у многим истраживањима.

Још 1960 године Farah и сарадници су демонстрирали инотропни ефекат глукагона. (1) Након тога је значајан број аутора дошао на сличан закључак радећи и на животињама и на људима. Код здравих људи глукагон дат и.в. има позитивно хронотропни ефекат, условљен његовим директним деловањем на SA-чвор (2). Према налазима других аутора постоје докази да глукагон поседује и позитивно дромотропни ефекат. (3,4) Регистровањем великог броја електрокардиограма код паса, показано је да глукагон за око 20% скраћује AV спровођење. (4,5)

Постоје и радови који указују на повољно деловање глукагона у акутној срчаној инсуфицијенцији. Континуирано давање глукагона код 16 дигитализованих пацијената у кардиогеном шоку изазвало је побољшање код 12, у смислу поправљања миокардног спровођења и враћања крвног притиска на скоро нормалне вредности.

Зато смо желели да овим радом детаљније проучимо ефекте глукагона на К.В.С. у смислу јаснијег сагледавања његових ефеката на хемодинамику и промене које узрокује на електрокардиограму.

## ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

На основу досадашњих доступних експерименталних и клиничких резултата добијених применом глукагона, а на основу сазнања да глукагон своје кардиостимулаторне ефекте остварује посредством сопствених рецептора, желели смо да овим радом детаљније проучимо ефекте глукагона на К.В.С. у смислу јаснијег сагледавања његових ефеката на хемодинамику и промене које узрокује на електрокардиограму.

## 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 24 сата (изузев воде), пре експеримента. 15 минута пре почетка експеримента сваки пас је анестезиран и.м. ињекцијом Кетамина (30 мг/кг/т.м.) и премештен у експерименталну лабораторију. Затим је животиња постављана на операциони сто у десни бочни положај погодан за компресију стернума и дефибрилацију. Након бријања прекордијалног предела, постављане су самолепљиве електроде које су повезане са монитором, где је континуирано праћен ЕКГ у другом прекордијалном одводу. Након бријања ингвиналног предела, приступало се хируршком препарисању артерије и вене феморалис. Палпацијом у ингвиналном пределу нађе се пулс артерије феморалис, и маказама пресеца кожа и фасција. Пажљиво се раздвоји м.сарторијус и м.аддуктор магнус, између којих се налази идући од унутра 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 мо-

нитором за директно - инвазивно мерење крвног притиска. Артеријска линија се одржава пропирањем катетера са 0,9% натријум хлоридом, у коме се налази хепарин (5000 иј/250 мл натријум хлорида). Кроз вену феморалис је убачен централни венски катетер у вену каву каудалис. Венска линија је служила за мерење централног венског притиска. За све ово време пас је на спонтаном дисању уз очувани ларингеални и фарингеални рефлекс. Након тога се приступало ендотрахеалној интубацији. Уз помоћ ларингоскопа, ендотрахеалног тубуса 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 трахеобронхијално 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 (2мг/кг/т.м.), а мишићна релаксација се изазивала Павулоном (0,1мг/кг/т.м.). 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., и систолни и дијастолни притисак.

Све животиње су након увођења у анестезију првих 10 минута третиране 0,9% натријум хлоридом у спорој инфузији да би се хемодинамски стабилизовале. На крају 10-то минутног третмана 0,9% натријум хлоридом регистрован је ЕКГ, срчана фреквенца, крвни притисак и ц.в.п., који су служили као базалне вредности за даљу компаративну анализу.

Након 10-то минутне инфузије 0,9% натријум хлоридом, све животиње су третиране и.в. болус ињекцијом глукагона у дози од 1мг. ЕКГ и хемодинамске варијабле су регистроване у 1,2,3,5,10,20,30 и 40-тој минути. Консултујући литературу нашли смо да глукагон дат у овој дози остварује позитивне кардиостимулаторне ефекте. Наиме, нашли смо да се глукагон даје у дози од 50-150 микрограма/кг/сат и.в. а да доза одржавања износи 10-20 микрограма/кг/сат и.в.

Глукагон (Porck-glukagon-DE Novo ind Copenhagen) 1мг, растваран је у оригиналном растварачу и оригиналном шприцу.

За компаративну анализу узети су у обзир следећи параметри: ЕКГ, срчана фреквенца, средњи артеријски притисак и централни венски притисак.

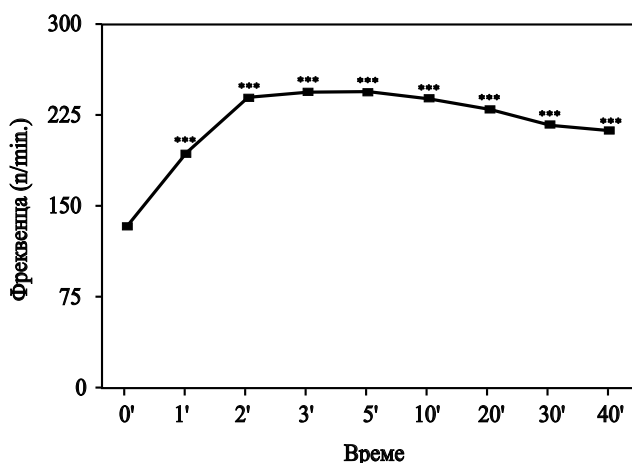
Регистроване варијабле на крају 10-то минутне инфузије 0,9% натријум хлоридом служиле су као контролне вредности на основу којих је вршено упоређивање са вредностима добијеним у току третмана глукагоном.

Срчана фреквенца, ритам, систолни и дијастолни притисак су праћени континуирано путем монитора, преко кога је и регистрован ЕКГ, док је централни венски притисак праћен и читаван преко централног венског катетера.

Сви резултати су статистички обрађени студентовим Т-тестом, Хи-квадрат тестом и анализом варијансе.

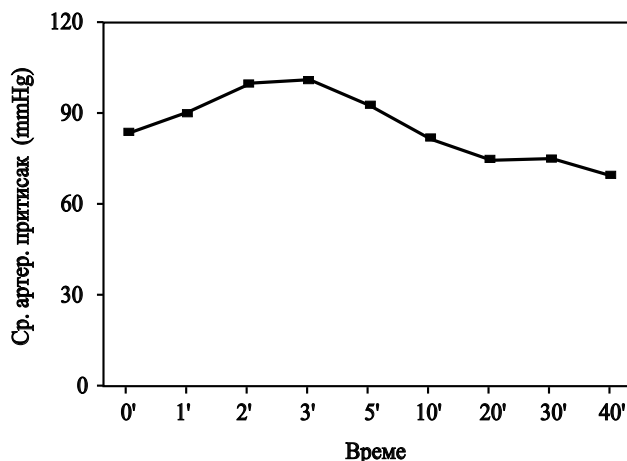
## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Анализом резултата, запажа се, одмах након администрације глукагона, изразито позитивно хронотропни ефекат овог хормона, који се одржава током читавог периода праћења. (граф.1) Наиме, већ у току прве минуте након администрације глукагона, срчана фреквенца изразито расте, и свој максимум достиже у 5-тој минути, где просечно износи 245, што је за 80,2% више у односу на контролну вредност. Ово повећање срчане фреквенце је високо статистички значајно ( $p < 0,001$ ). Од пете до четрдесете минуте, срчана фреквенца се одржава на високом нивоу, али са трендом благог опадања у функцији времена, да би на крају 40-те минуте била за 48% већа у односу на контролну вредност, што је такође високо статистички значајно ( $p < 0,001$ ). Ово је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, велики број аутора је запазио позитивни хронотропни ефекат глукагона. (1,2,3,4)



Графикон 1. - Вредности срчане фреквенце (n/min.) у експерименталних паса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).

Пораст срчане фреквенце под дејством глукагона, праћен је и истовремено, краткотрајним повећањем средњег артеријског притиска у првих неколико минута након његове администрације, да би у даљем току периода праћења средњи артеријски притисак лагано опадао у функцији времена, и на крају 40-те минуте је за 6,4% нижи у односу на контролну вредност, (граф. 2). Ово смањење средњег артеријског притиска није статистички значајно ( $p > 0,05$ ). Краткотрајни пораст средњег артеријског притиска у првих неколико минута, након администрације глукагона, настаје због изразитог повећања срчане фреквенце, чиме се повећава минутни волумен, а самим тим и вредност средњег артеријског притиска. Са друге стране, лагани прогресивни пад средњег артеријског притиска, који следи у даљем току периода праћења настаје из два разлога: Први разлог је још изразитији пораст срчане фреквенце, чиме се јако скраћује период дијастолног пуњења комора крвљу, те се на тај начин смањује минутни волумен, а самим тим и средњи артеријски притисак. Други, и ве-

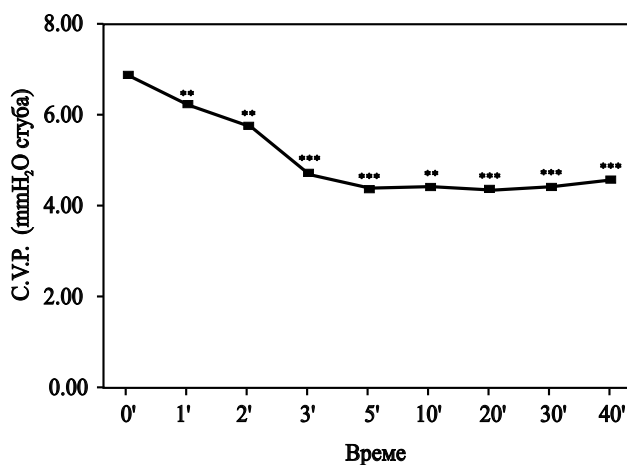


Графикон 2. - Вредности средњег артеријског притиска (mmHg) у експерименталних паса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).

роватно много значајнији разлог због кога средњи артеријски притисак лагано опада је тај, што глукагон доводи до дилатације мезентеричног васкуларног корита и благог смањења системског васкуларног отпора.

Ово је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, већи број аутора је радећи на људима и псима, показао, да се под дејством глукагона повећава хепатични проток крви, да долази до дилатације горњег мезентеричког васкуларног корита, и благог смањења системског васкуларног отпора. (5,6,7,8,9,10,11)

Вредност централног венског притиска се под утицајем глукагона значајно смањује, нарочито у току првих 5-10 минута, где је ц.в.п. за око 36% нижи у односу на контролну вредност, и одржава се на том нивоу све до 40-те минуте. (граф. 3) Ово смањење ц.в.п. под утицајем глукагона је високо статистички значајно. ( $p < 0,001$ ) Пад ц.в.п. под дејством глукагона је очекиван, с обзиром да глукагон испољава позитивно хронотропно, али и позитивно инотропно дејство. Повећавајући срча-



Графикон 3. - Вредности централног венског притиска (mmHg) у експерименталних паса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).

ну фреквенцу и снагу срчане контракције глукагон доводи до смањења енд-дијастолног притиска, а самим тим и до смањења централног венског притиска. Ово је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, још 1960 год. Farah и сарадници су демонстрирали позитивно инотропни ефекат глукагона, након чега је већи број аутора дошао на сличан закључак, радећи и на животињама и на пацијентима. (2)

Изразит позитивно хронотропни ефекат глукагона, у примењеној дози, праћен је и истовремено значајним скраћењем и P-R и Q-T и T-P интервала, које се одржава током читавог периода праћења. У првих 20 мин. P-R интервал је за око 22,2% краћи у односу на контролну вредност, што је високо статистички значајно ( $p < 0,001$ ). Од 20-те до 40-те мин. P-R интервал се постепено продужава, да би на крају 40-те минуте био за 9,7% краћи у односу на контролну вредност. И ово скраћење P-R интервала је статистички значајно ( $p < 0,05$ ). Исполњен позитивно дромotropни ефекат глукагона је у сагласности са налазима из литературе, где је показано да глукагона за 20% скраћује атриовентрикуларно спровођење. (13-15).

Значајно скраћење P-R интервала, праћено је и значајним скраћењем Q-T интервала, односно скраћењем електричне систоле срца за 25-33%, које се одржава свих 40 минута, и високо је статистички значајно ( $p < 0,01$ ). Истовремено долази и до наглог и значајног скраћења T-P интервала, за око 79%, које се одржава током читавог периода праћења, и такође је високо статистички значајно ( $p < 0,001$ ). Значајно скраћење T-P интервала, под дејством глукагона је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, сматра се, да је позитивно хронотропни ефекат глукагона условљен директним деловањем овог хормона на ћелије SA-чвора, где повећавајући брзину споре дијастолне деполаризације повећава фреквенцу одапиљања сигнала. (13-15)

## ЗАКЉУЧАК

1) Након и.в. болус ињекције глукагон испољава изразито позитиван хронотропни ефекат, који се одржава током читавих 40 минута а и дуже, и највероватније је условљен директним стимулаторним дејством овог хормона на SA-чвор.

2) Средњи артеријски притисак се под дејством глукагона незнатно повећава само у току првих неколико минута, да би се у даљем току периода праћења незнатно смањило. Краткотрајни пораст средњег артеријског притиска је у корелацији са наглим порастом срчане фреквенце, док је каснији благи пад притиска који следи највероватније условљен смањењем периферног отпора.

3) ц.в.п. под дејством глукагона значајно пада и одржава се на ниским вредностима током читавих 40 минута, што је у корелацији са позитивним хронотропним ефектом овог хормона.

4. P-R, Q-T и T-P интервал се након и.в. болус ињекције глукагона значајно скраћују, ( $p < 0,01$ )

5. Позитивно хронотропни ефекат глукагона је резултат значајног скраћивања T-P интервала.

6. Глукагон у примењеној концентрацији испољава и позитивно дромotropни ефекат.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Farah, A. and Tuttle, R.J.: *Pharmacol. Exp. Ther.* 1960; 49, 129.
2. Whitehouse, F.W. and James, T.N.: *Chronotropic action of glucagon on the sinus node. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966; 122:823.
3. Lipski, J.I., Kaminsky, D.M., Donoso, E. and Friedberg, C.K.: *The electrophysiological properties of glucagon on the normal canine heart. Amer. J. Physiol.* 1972; 5:1107.
4. Sato S, Tsuji MH, Okubo N, Nishimoto C, Naito H., *Combined use of glucagon and milrinone may not be preferable for severe propranolol poisoning in the canine model. J Toxicol Clin Toxicol.* 1995; 33(4):337-42.
5. Sato S, Tsuji MH, Okubo N, Naito H.: *Milrinone versus glucagon: comparative hemodynamic effects in canine propranolol poisoning, J Toxicol Clin Toxicol,* 1994; 32, 3, 277-89.
6. Manchester, J.H., Parmley, W.W., Matloff, J. M. et al.: *Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. Circulation.* 1997; 41:579.
7. Wilkerson, R.D., Partlow, D.B., Pruet, J.K. and Patterson, Ch. W.: *A possible mechanism of the antiarrhythmic action of glucagon. Europ. J. Pharmacol.* 1977; 44:57.
8. Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E.: *Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. Am J Physiol.*; 1994; 266(3 Pt 1): E459-66.
9. Boyd R, Ghosh A.: *Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. Emerg Med J.* 2003; 20(3):266-7.
10. Itoh F, Hodate K, Koyama S, Rose MT, Matsumoto M, Ozawa A, Obara Y. *Effects of heat exposure on adrenergic modulation of insulin and glucagon secretion in sheep. Endo-cr J.*; 2001; 48(2):193-8.
11. Osaka T, Endo M, Yamakawa M, Inoue S. *Energy expenditure by intravenous administration of glucagon-like peptide-1 mediated by the lower brainstem and sympatho-adrenal system. Peptides.* 2005; 26(9):1623-31.
12. Sato S, Tsuji MH, Okubo N, Naito H.: *Milrinone versus glucagon: comparative hemodynamic effects in canine propranolol poisoning, J Toxicol Clin Toxicol,* 1994; 32, 3, 277-89.
13. Sato S, Tsuji MH, Okubo N, Nishimoto C, Naito H.: *Combined use of glucagon and milrinone may not be preferable for severe propranolol poisoning in the canine model. J Toxicol Clin Toxicol.*, 1995; 33(4):337-42.
14. Sauvadet A, Rohn T, Pecker F, Pavoino C: *Synergistic action of glucagon and miniglucagon on Ca mobilization in cardiac cells, Circ Res.* 1996; 78, 1, 102-9.
15. Sauvadet A, Pecker F, Pavoline C: *Inhibition of the sarcolemmal Ca pump in embryonic chick hearts cells by mini-glucagon, Cell Calcium,* 1995; 18, 1, 76-85.
16. Schiedermaier P, Goke B, Sauerbruch T.: *Effects of different octreotide dosages on splanchnic hemodynamics and glucagon in patients with TIPS. Am J Gastroenterol.*, 96(7):2218-24. 2001
17. Vieira E, Liu YJ, Gylfe E.: *Involvement of alpha 1 and beta-adrenoceptors in adrena line stimulation of the glucagon-secreting mouse alpha-cell. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*; 2004; 369(2):179-83.
20. Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, et al.: *Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. Circ Res.* 2001; 89:445-452.
21. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al.: *Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. J Clin Invest.*; 2001; 110:43-52.