

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО АНТИАРИТМИКА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С ЭТАЦИЗИНОМ В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В.В.Закусова, Москва

С целью изучения эффектов кардиоциклида и этацизина при фибрилляции предсердий, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва, проведены опыты на беспородных собаках, наркотизированных этаминалом натрия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, парасимпатическая нервная система, частота сердечных сокращений, кардиоциклид, этацизин.

To study the effects of Cardiocyclide and Ethacizin in atrial fibrillation induced by electrical vagal stimulation, the experiments on mongrel dogs narcotized by ethaminal sodium were carried out.

Key words: atrial fibrillation, parasympathetic nervous system, heart rate, Cardiocyclide, Ethacizin

Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается в практике врача. В настоящее время клиницисты не располагают достаточно эффективными препаратами, купирующими ФП. Так, эффективность широко используемого в нашей стране новокаиамида составляет от 20 до 64% [6, 7, 8]. Поэтому ведется активный поиск новых высокоэффективных препаратов, прекращающих ФП. В последние годы стали широко применять антиаритмические препараты III класса - ибутилид, дофетилид и др. [4, 7]. Особенно эффективными являются препараты, действие которых не ослабевает при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС), то есть они являются частотно-независимыми [1, 2, 13, 15]. Установлено, что важную роль в возникновении и поддержании ФП играет повышенный тонус блуждающего нерва [10, 11]. Вызываемое вагусом укорочение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий создает условия для развития re-entry [3, 14, 16]. Антиаритмические препараты III класса за счет увеличения ЭРП предсердий оказались эффективными на экспериментальных моделях ваготонической ФП [9, 16, 17]. В эксперименте установлено, что антиаритмические препараты, действие которых связано с блокадой активируемого ацетилхолином калиевого тока ($I_{K, Ach}$), могут быть высоко эффективными при ФП [12, 18, 19].

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что оригинальный антиаритмический препарат кардиоциклид [1], синтезированный в ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова, проявляет свойства III класса антиаритмического действия. Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов кардиоциклида в сравнении с антиаритмическим препаратом IC класса этацизином при ФП, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Хирургические процедуры.

Опыты проводили на беспородных собаках массой 14-19 кг (n=5 в каждой серии опытов), наркотизированных этаминалом натрия (30 мг/кг, в/в) до стадии III^a. Дополнительное количество этаминала натрия вводили по

мере необходимости. Животных интубировали и переводили на искусственное дыхание с помощью аппарата «Фаза» (Россия). Правую бедренную вену катетеризировали для введения препаратов. Правый блуждающий нерв выделяли и перерезали. Ниже места разреза в периферическую часть отрезка блуждающего нерва вводили игольчатый биполярный стимулирующий электрод с межэлектродным расстоянием 0,5 см. Стимуляцию блуждающего нерва проводили с помощью стимулятора ЭСЛ (Россия). Для блокады β -адренорецепторов вводили пропранолол в дозе 0,25 мг/кг, в/в каждые 2 часа.

Все эксперименты начинали с определения зависимости замедления синусового ритма от частоты стимуляции вагуса. Стимуляцию проводили прямоугольными импульсами длительностью 2 мс, амплитуду подбирали от 1,0 до 2,0 В. Использовали частоты от 2 до 12 Гц. Строили зависимость изменения длины сердечного цикла от частоты стимуляции вагуса. Далее проводили стимуляцию предсердий прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс; амплитуду повышали до устойчивого ответа и увеличивали в 2 раза. ФП вызывали короткой стимуляцией (10 имп) правого ушка (10 Гц; 4 порога). В отсутствие стимуляции вагуса ФП не запускалась или продолжалась менее 30 сек. Во время стимуляции блуждающего нерва продолжительность ФП увеличивалась с увеличением частоты стимуляции вагуса. Частоту при которой ФП поддерживалась более 30 сек называли поддерживающей фибрилляцией частотой и использовали в дальнейшем для определения противofiбрилляторного действия изучаемого соединения. Средняя пороговая частота, при которой поддерживалась ФП, составляла 7 Гц. ФП считали быстрым (500 уд/мин) нерегулярным предсердным ритм с различной морфологией предсердных электрограмм. Перед определением пороговой частоты поддерживающей ФП проводили определение электрофизиологических параметров миокарда с помощью программируемой электрической стимуляцией (ПЭС).

2. Протокол стимуляции.

1. Частая стимуляция предсердий сериями из 10 имп с постепенно возрастающей частотой (метод S1S1).
2. Стимуляция предсердий одиночными преждевремен-

ными импульсами с постоянной частотой базового ритма (метод S1S2). В качестве базового ритма использовали частоты соответствующие длительности интервалов между стимулами 450; 350 и 300 мс.

3. Стимуляция желудочков однократными преждевременными стимулами (метод S1S2) на фоне навязанного базового ритма.

Электрофизиологическое исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции вагуса и без нее. Определяли ЭРП предсердий и желудочков, интервал CL1:1, характеризующую точку Венкебаха и отражающий предсердно-желудочковое проведение. Определяли также длину сердечного цикла (интервал PP), интервалы ЭКГ: PQ, QT и QTc (корректированный по частоте сокращений сердца), а также интервалы гисограммы РА, АН и НV. Вводили кардиоциклид в дозе 5,0 мг/кг или этацизин в дозе 0,5 мг/кг и повторяли весь протокол исследования. Результаты вычисляли в % от фона и сравнивали с контрольными значениями с помощью парного критерия Стьюдента. Статистически значимые различия принимали при $P < 0,05$. Результаты параметрических показателей представляли в виде $M \pm S$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стимуляция блуждающего нерва приводит к замедлению ЧСС на 20% и угнетению функции синусового узла. Время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) возрастает на 24,6%, а его скорректированное по частоте сердечных сокращений значение (КВВФСУ) - на 43%. Замедляется проведение по АВ-узлу. Интервал CL1:1, характеризующие точку Венкебаха, увеличивается на 9,7%, возрастают интервалы PQ и АН. На фоне активации вагуса не отмечается значительных изменений реполяризации и рефрактерности желудочков. ЭРП предсердий укорачиваются, а также возрастает скорость проведения по предсердиям. Интервал РА уменьшается.

Кардиоциклид замедляет ЧСС, вызывает увеличение интервала PQ, комплекс QRS не изменяется (табл. 1). Интервалы гисограммы АН и РА увеличиваются. ВВФСУ и КВВФСУ возрастают. Интервал CL1:1, отражающий предсердно-желудочковое проведение, увеличивается. Наиболее значимым в действии кардиоциклида является удлинение интервалов QT и QTc (рис. 1а). Эти величины возрастают на 43% и 25% соответственно. Кардиоциклид увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, а также АВ-узла. Особенностью действия кардиоциклида

является его способность увеличивать ЭРП независимо от частоты навязанного ритма, то есть он обладает частотно-независимым действием.

Кардиоциклид предотвращает развитие ФП, которую вызывали путем одновременной стимуляции периферического отрезка правого блуждающего нерва и электрическим раздражением правого предсердия короткой пачкой импульсов с высокой частотой. Эффективность кардиоциклида составляет 80%. На фоне стимуляции правого блуждающего нерва с частотой 2 Гц под влиянием кардиоциклида наблюдается замедление частоты сердечных сокращений на 32%, увеличивается ВВФСУ на 30% (табл. 1), замедляется проведение по АВ узлу: интервал CL1:1 возрастает на 50%. Не наблюдается достоверных изменений интервалов гисограммы РА и НV, интервал АН увеличивается. Наиболее важными результатами данной серии экспериментов является сохранение влияния кардиоциклида на реполяризацию и рефрактерность. Интервалы QT и QTc возрастают на 44,7% и 25,8% соответственно. Следует отметить, что ЭРП предсердий возрастают в большей степени на фоне стимуляции вагуса, чем в нормальных условиях. ЭРП желудочков увеличиваются на 36%. В данных условиях кардиоциклид проявляет частотно-независимое действие (рис. 2а). Таким

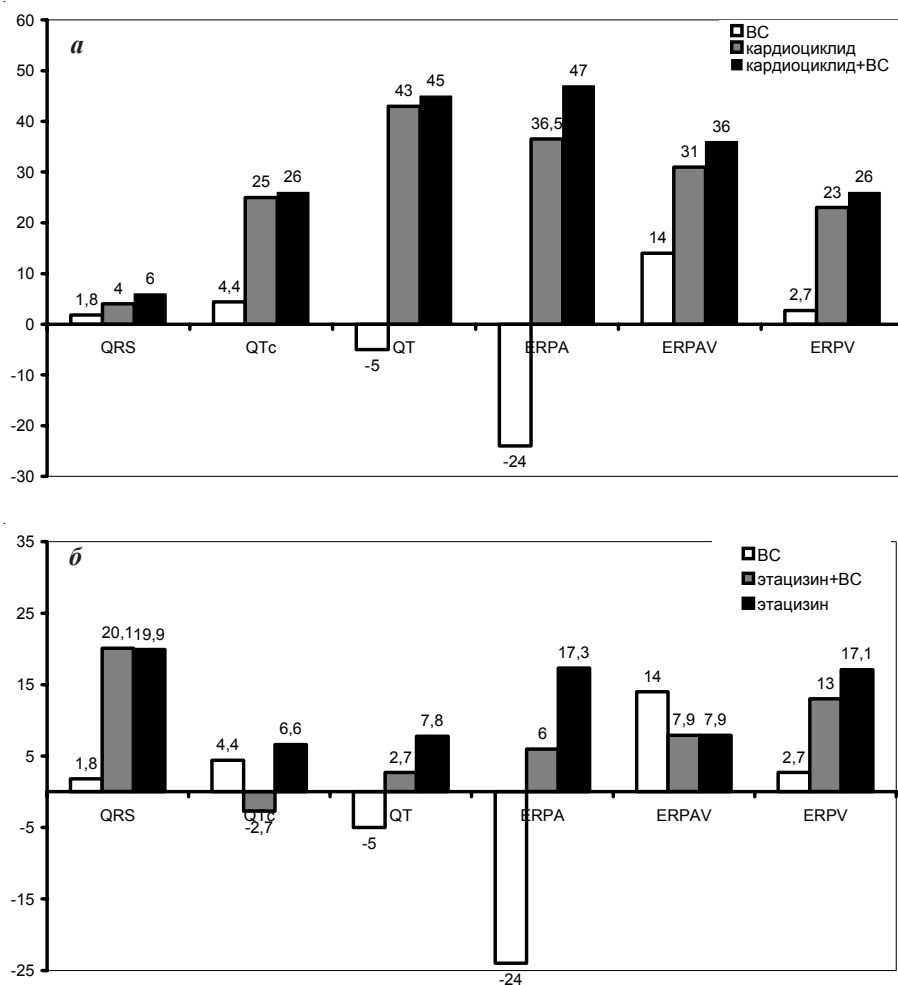


Рис. 1. Влияние кардиоциклида (а) и этацизина (б) на реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) на фоне стимуляции блуждающего нерва, где QTc - интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, мс; ERPA - ЭРП предсердий, мс; ERPAV - ЭРП АВ-узла, мс; ERPV - ЭРП желудочков, мс (n=5 для каждого препарата).

образом, при активации парасимпатического отдела нервной системы кардиоциклид сохраняет свои основные электрофизиологические эффекты.

В следующей серии экспериментов были изучены электрофизиологические эффекты этацизина. Этацизин не вызывает достоверного изменения интервала PP и увеличивает интервалы PQ, QT и QTc. Комплекс QRS на фоне этацизина увеличивается на 19,9% (табл. 1). Этацизин вызывает увеличение интервалов гисограммы PA, AH и HV. ВВФСУ и КВВФСУ, а также интервал CL1:1 возрастают. На фоне этацизина ЭРП предсердий возрастают. Однако, достоверных данных не удалось получить на всех частотах навязанного ритма. На различных базовых частотах увеличение ЭРП предсердий достоверно не отличается друг от друга. Этацизин увеличивает ЭРП атриовентрикулярного (AB) узла и желудочков (рис. 1б).

Этацизин предупреждает ваготоническую ФП в 60% случаев. В условиях активации парасимпатической нервной системы этацизин увеличивает интервал PP. Интервал QT не изменяется. Однако наблюдается небольшое, но достоверное укорочение интервала QTc на 2,7%. Следует отметить, что влияние этацизина на комплекс QRS в условиях активации вагуса сохраняется. Комплекс QRS расширяется на 20%. Интервалы гисограммы PA, AH и HV увеличиваются.

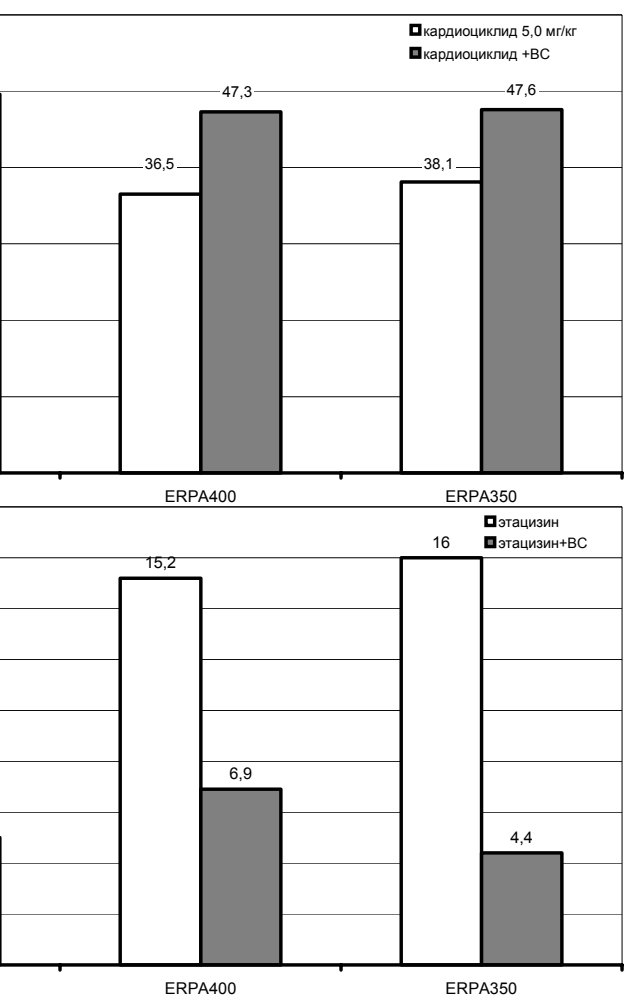


Рис. 2. Действие кардиоциклида (а) и этацизина (б) на эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) предсердий на фоне стимуляции блуждающего нерва, где ERPA - ЭРП предсердий, измеренные при частотах навязанного ритма, равных 400 мс, 350 мс и 300 мс; ВС - вагусная стимуляция (n=5 для каждого препарата).

Этацизин на фоне стимуляции вагуса вызывает удлинение интервала CL1:1. ВВФСУ возрастает, а КВВФСУ достоверно не изменяется. ЭРП предсердий возрастают в меньшей степени, чем в нормальных условиях, при этом

Таблица 1.

Влияние кардиоциклида (5,0 мг/кг, в/в) и этацизина (0,5 мг/кг, в/в) на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на собаках (n=5 для каждого препарата).

	ВВФСУ	КВВФСУ	PP	PQ	QRS	PA	AH	HV	CL1:1
Контроль	718±153	131±59,5	587±97,2	125±8,2	62,8±13,3	26,4±8,8	92±16,4	32,4±10,6	262±44,5
Кардиоциклид	931±188	161±67	770±132	138±11	65±12,2	29±10,2	104±20,8	36±11,9	386±51,5
Δ, %	21,6±4,1*	27±13,5*	20,3±6,4*	8,4±2,5*	6,3±5,2	12,2±7,4	13,8±2,7*	7,2±8,3	33±9,9*
Кардиоциклид+ВС	938±202	159±72,3	778±144	137±9,6	66±11,5	26,8±8,9	104±19,2	34,8±12,7	392±55,7
Δ, %	30,4±4,6*	21,9±14*	32,1±7,4*	10±3,1*	6,4±4*	1,9±7,1	13±3,1*	6,6±4,6	50,6±9*
Контроль	807±282	117±41,5	689±255	130±40	92,4±29,6	16,8±2,3	96,6±28,9	25,2±7,1	325±106
Этацизин	857±295	153±55,2	704±258	149±43,4	111±34	20±3	102±29,6	29±7,3	348±112
Δ, %	6,4±2*	29,5±7*	2,4±2,7	14,9±4,6*	19,9±4,9*	21,4±3,7*	6±1,9*	15,8±4,5*	7,2±0,8*
Этацизин+ВС	896±325	127±46	769±289	151±46,6	110±32,1	19,8±2,8	100±28,9	29,6±7,5	344±10,1
Δ, %	10,7±1,8*	7,8±8,7	11,4±2,1*	16,6±4,4*	20,1±4,2*	17,9±5,3*	4,2±1,6*	18,1±4,5*	6,3±1,6*

где PP – длина сердечного цикла, мс; ВВФСУ – время восстановления функции синусового узла, мс; КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла, мс; CL1:1 - минимальная длительность цикла стимуляции предсердий, при которой сохраняется проведение импульсов на желудочки с кратностью 1:1.

достоверные данные удалось получить не на всех базовых частотах (рис. 2б). ЭРПАВ узла и желудочков под влиянием этацизина в условиях активации вагуса возрастают.

В ходе эксперимента был проведен анализ зависимости изменений ЧСС, рассчитанных в % по сравнению с фоном, от интенсивности стимуляции блуждающего нерва. В контроле стимуляция вагуса приводит к достоверному снижению ЧСС. Кардиоциклид предотвращает развитие брадикардии, вызванной стимуляцией блуждающего нерва (рис. 3а). В условиях раздражения блуждающего нерва электрическим током этацизин также предотвращает значительное увеличение интервала РР и развитие выраженной брадикардии (рис. 3б).

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение. Кардиоциклид - новый оригинальный антиаритмический препарат III класса в условиях стимуляции блуждающего нерва полностью сохраняет свои основные электрофизиологические свойства. Он вызывает замедление реполяризации и ЭРП предсердий и желудочков. Следует отметить, что на фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклид увеличивает ЭРП предсердий в большей степени, чем в нормальных условиях. При стимуляции блуждающего нерва сохраняется частотно-независимое действие кардиоциклида. Кардиоциклид предотвращает развитие брадикардии, вызванной стимуляцией блуждающего нерва, а также предупреждает ваготоническую ФП.

Этацизин - препарат IC класса антиаритмического действия, увеличивает длительность комплекса QRS, замедляет проведение по предсердиям и желудочкам, угнетает функцию синусового и АВ узлов, практически не изменяет ЧСС, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, а также АВ узла. Этацизин в условиях активации парасимпатической нервной системы вызывает замедление ЧСС, угнетение функции синусового узла, затруднение поведения по предсердиям и желудочкам, увеличение ЭРП предсердий, АВ-узла и желудочков. Таким образом, этацизин устраняет влияние вагуса на предсердия, так как вместо укорочения ЭРП предсердий и интервала РА, которое наблюдается на фоне стимуляции блуждающего нерва, этацизин при одновременном раздражении вагуса замедляет проведение по предсердиям и увеличивает ЭРП предсердий. По-видимому, эта способность этацизина обусловлена его холинолитическими свойствами. Следует отметить, что этацизин устраняет влияние вагуса на ЧСС, однако, не полностью. Стимуляция вагуса вызывает замедление ЧСС на 21%, при введении этацизина и одновременной стимуляции блуждающего нерва наблюдается урежение ЧСС на 11,4%.

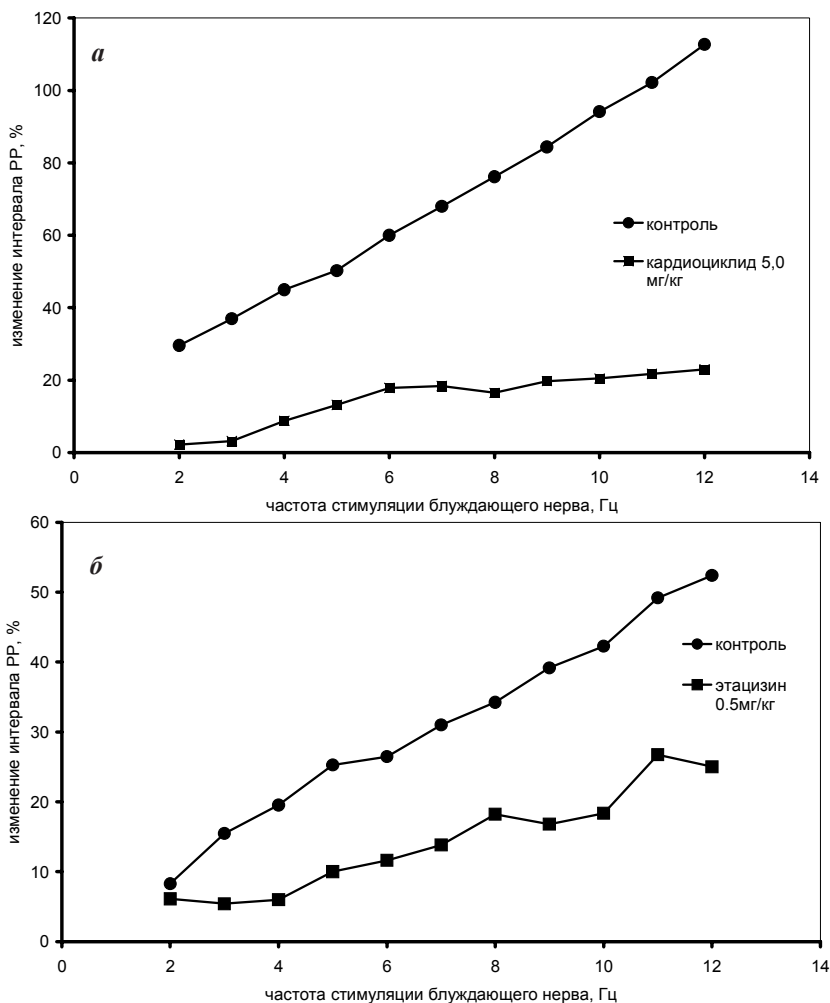


Рис. 3. Влияние кардиоциклида (а) и этацизина на (б) на брадикардию, вызванную стимуляцией блуждающего нерва с различной частотой ($n=5$ для каждого препарата).

В исследованиях последних лет установлено, что многие антиаритмические препараты как I, так и III классов обладают антихолинергическим действием, то есть ингибируют ацетилхолинактивируемый калиевый ток ($I_{K_{Ach}}$). Этот эффект может развиваться вследствие блокады мускариновых рецепторов или непосредственно калиевого канала, либо одновременным проявлением этих механизмов. Эффективность препаратов I класса, таких как новокаинамид и этацизин можно объяснить наличием выраженной холинолитической способности. В последние годы появились исследования, результаты которых свидетельствуют о высокой эффективности антиаритмиков III класса в условиях ваготонической ФП [7, 13]. Установлено, что препараты III класса, такие как E-4031, MS-551, амбосилид, нибентан и др. угнетают ваготоническую ФП за счет блокады калиевого тока $I_{K_{Ach}}$, активируемого ацетилхолином через мускариновые рецепторы [5].

Механизм действия кардиоциклида связан с блокадой как быстро активируемого I_{K_r} так и медленно активируемого I_{K_s} компонентов калиевого тока задержанного выпрямления. Эти свойства обуславливают независимость его действия от ЧСС и способствуют его эффективности при опасных для жизни тахикардиях. Кроме того, с помощью радиолигандного метода установлено его высокое сродство к мускариновым M_1 , M_2 и M_3 ре-

цепторам. Возможно, поэтому его антифибрилляторное действие при ваготонической ФП связано с влиянием на IK_{Ach} ток.

ВЫВОДЫ

1. Новый антиаритмический препарат III класса кардиоциклд предупреждает ваготоническую фибрилляцию предсердий. На фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклд сохраняет присущие ему электрофизиологические свойства и частотно-независимое действие.
2. Особенностью действия кардиоциклда при стимуляции блуждающего нерва является большее увели-

чение эффективного рефрактерного периода предсердий, чем в нормальных условиях.

3. На фоне стимуляции блуждающего нерва этацизин в целом сохраняет свои электрофизиологические эффекты и частично устраняет вызываемую вагусом брадикардию и угнетение проведения по AV-узлу, а также предотвращает наблюдаемое в этих условиях ускорение проведения по предсердиям и укорочение ЭРП предсердий. Это свойство, по-видимому, обусловлено наличием у этацизина холинолитических свойств. Также этацизин предотвращает развитие ваготонической фибрилляции предсердий.

Поддержано РФФИ

ЛИТЕРАТУРА

1. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф., Кишук Е.П. Новый антиаритмический препарат III класса. Фармакологические свойства и электрофизиологические механизмы // Вестник аритмологии, 1998, №9, с.39-42.
2. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак // Кардиология, 1999, №3, с.45-56.
3. Allesie MA., Lammers WJEP., Bonke FIM., Hollen J. Intra-atrial re-entry as a mechanism for atrial flutter induced by Ach and rapid pacing in the dog // Circulation, 1984, 70, 123-135.
4. Ellenbogen KA., Stambler BS., Wood MA. et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study // JACC, 1996, 28, 130-136.
5. Falk RH., Pollak A, Singh SN., Friedrich T. Intravenous dofetilide, a Class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter // JACC, 1997, 29, 385-390.
6. Fenster PE., Comess KA., Marsh R et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion // Am. Heart J., 1983, 106, 501-504.
7. Fujiki A., Yoshida S., Tani M., Inoue H. Efficacy of Class Ia antiarrhythmic drugs in converting atrial fibrillation unassociated with organic heart disease and their relation to atrial electrophysiologic characteristics // Am. J. Cardiol., 1994, 74, 282-283.
8. Halpern SW., Ellrodt G., Singh BN., Mandel WJ. Efficacy of intravenous procainamide infusion on converting atrial fibrillation to sinus rhythm // Br. Heart J., 1980, 44, 589-595.
9. Hayashi H., Fujiki A., Tani M. et al. Different effects of class Ic and III antiarrhythmic drugs on vagotonic atrial fibrillation in the canine heart // J. Cardiol. Pharmacol. 1998, 31, 101-107.
10. Hohnloser SH., van de Loo A., Klingenhoben T. Atrial fibrillation and the autonomic nervous system // Z. Kardiol. 1994, 83, 5, 21-27.
11. Lok NS., Lau CP. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation // PACE, 1998, 21, 386-395.
12. Mori K., Hara J., Saito T., Masuda J., Nakaya H. Anticholinergic effects of class III Antiarrhythmic drugs in guinea pig atrial cells. Different Molecular mechanisms // Circulation, 1995, 91, 2834-43.
13. Nattel S., Lee L., St-Georges D. Effects of novel antiarrhythmic agent azimilide on experimental atrial fibrillation // Cardiovascular Res., 1998, 37, 627-35.
14. Rensma PL., Allesie MA., Lammers WJEP et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs // Circ. Res. 1988, 62, 395-410.
15. Singh B., Mody FV., Lopes B., Sarmay J. Antiarrhythmic agents for atrial fibrillation: focus on prolonging atrial repolarisation // Am. J. Cardiol., 1999, 84, 161R-73R.
16. Wang J., Bourne GW., Wang Z. et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation // Circulation, 1993, 88, 1030-40.
17. Wang J., Feng J., Nattel S Class III antiarrhythmic drugs in experimental atrial fibrillation // Circulation, 1994, 90, 2032-2040.
18. Watanabe Y., Hara Y., Tamagawa M., Nakaya H. Inhibitory effects of amiodaron the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea pig atrial cells // J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279, 617-624.
19. Zaza A., Malfatto G., Schwartz PJ. Effects on atrial repolarization of the interaction between K^+ channel blockers and muscarinic receptor stimulation // L. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 27.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО АНТИАРИТМИКА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С ЭТАЦИЗИНОМ В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

Е.П.Попова

Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов кардиоциклда, синтезированного в ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова препарата, проявляющего свойства III класса антиаритмического действия, в сравнении с антиаритмическим препаратом IC класса этацизином при фибрилляции предсердий (ФП), вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

Опыты проводили на беспородных собаках массой 14-19 кг (n=5 в каждой серии опытов), наркотизированных этиминалом натрия (30 мг/кг, в/в) до стадии III^a, дополнительное количество этиминала натрия вводили по мере

необходимости. Стимуляцию блуждающего нерва проводили с помощью стимулятора ЭСЛ (Россия). Для блокады β -адренорецепторов вводили пропранолол в дозе 0,25 мг/кг, в/в каждые 2 часа.

Стимуляцию вагуса проводили импульсами длительностью 2 мс, амплитудой от 1,0 до 2,0 В с частотой от 2 до 12 Гц. Стимуляцию предсердий выполняли импульсами длительностью 0,2 мс с амплитудой в 2 раза превышающей пороговую. ФП вызывали короткой стимуляцией (10 имп) правого ушка (10 Гц; 4 порога). В отсутствие стимуляции вагуса ФП не запускалась или продолжалась менее 30 с, во время стимуляции - продолжительность ФП увеличивалась с увеличением частоты стимуляции вагуса.

При определении электрофизиологических параметров миокарда проводили частую стимуляцию предсердий сериями из 10 имп с постепенно возрастающей частотой (метод S1S1), стимуляцию предсердий и желудочков одинокими преждевременными импульсами с постоянной частотой базового ритма (метод S1S2). Определяли ЭРП предсердий и желудочков, интервал CL1:1, характеризующую точку Венкебаха и отражающий предсердно-желудочковое проведение, длину сердечного цикла (интервал PP), интервалы ЭКГ: PQ, QT и QTc (корректированный по частоте сокращений сердца), а также интервалы гисограммы PA, AH и HV. Вводили кардиоциклид в дозе 5,0 мг/кг или этацизин в дозе 0,5 мг/кг и повторяли весь протокол исследования.

В опытах на наркотизированных собаках на фоне стимуляции периферического отрезка правого блуждающего нерва и использованием метода программной электрической стимуляции миокарда кардиоциклид сохраняет присущие ему электрофизиологические свойства: удлинение интервалов QT и QTc (корректированного по частоте сердечных сокращений), увеличение эффективных рефрактерных периодов предсердий и желудочков, а также частотно-независимый характер своих эффектов. Особенностью действия кардиоциклида при стимуляции блуждающего нерва является большее увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, чем в нормальных условиях. В отличие от кардиоциклида этацизин, взятый в качестве препарат сравнения, на фоне стимуляции блуждающего нерва только частично сохраняет свои электрофизиологические эффекты, а также не полностью устраняет вызываемую вагусом брадикардию и угнетение проведения по АВ узлу. Этацизин предотвращает развитие ваготонической фибрилляции предсердий.

ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NOVEL ANTIARRHYTHMIC DRUG CARDIOCYCLIDE IN COMPARISON WITH ETHACIZIN UNDER CONDITIONS OF ACTIVATED PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

E.P. Popova

The aim of the present investigation was to study effects of Cardiocyclide synthesized at the Zakusov Research Institute of Pharmacology, having properties of the III-class antiarrhythmic drug in comparison with the IC-class antiarrhythmic Ethacizin in atrial fibrillation induced by electric vagal stimulation.

The experiments were carried out on mongrel dogs with body weight of 14-19 kg (n=5 for each series of experiments) narcotized by ethaminal sodium (30 mg/kg, i.v.) up to the IIIa stage, an additional dose of ethaminal sodium was administrated in necessity. The vagal stimulation was performed with the aid of the ESL stimulator (Russia). Propranolol in a dose of 0.25 mg/kg, i.v., every 2 hours, was administered to block β -adrenoreceptors.

The vagus was stimulated by impulses with a duration of 2 msec, amplitude of 1.0 to 2.0 V, and frequency of 2 to 12 Hz. The atrial stimulation was made by impulses with a duration of 0.2 msec and amplitude twofold more than the threshold one. The atrial fibrillation was initiated by a short-term (10 impulses) stimulation of the right auricle (10 Hz, 4 thresholds). Without vagal stimulation, the atrial fibrillation was not started up or lasted less than 30 sec; during the stimulation, the duration of atrial fibrillation enlarged as the frequency of vagal stimulation increased.

When myocardial electrophysiological parameters were determined, the fast atrial stimulation by series of 10 impulses with gradually increasing frequency (S1S1 method) and the atrial and ventricular stimulation by single extrastimuli with the constant basic stimulation rate (S1S2 method) were performed. The effective refractory periods of atria and ventricles, the CL1:1-interval characterizing the Wenckebach point and reflecting the atrioventricular conduction, the cardiac cycle duration (PP-interval), ECG-intervals (PQ, QT, and QT_c: QT corrected by heart rate), as well as the hisogram intervals (PA, AH, and HV) were determined. Then, Cardiocyclide in a dose of 5.0 mg/kg or Ethacizin in a dose of 0.5 mg/kg were administrated, and the whole study protocol was repeated.

In the experiments on narcotized dogs, at the background of the stimulation of the peripheral part of right vagus nerve with the technique of programmed electrical myocardial stimulation, Cardiocyclide retained its specific electrophysiological properties, namely: prolonged QT- and QT_c-intervals (normalized to the heart rate), increased effective refractory periods of atria and ventricles, as well as heart-rate-independent character of its effects. A peculiarity of the Cardiocyclide effect under the vagal stimulation is a more pronounced increase in atrial effective refractory period than under normal conditions. Unlike Cardiocyclide, Ethacizin, used as a reference drug, at the background of vagal stimulation, retains its electrophysiological effects only partly and also does not completely inhibit the bradycardia and depression of AV node conduction induced by vagal stimulation. Ethacizin prevents development of vagotonic atrial fibrillation.