

## ВЛИЯНИЕ КАРДИОЦИКЛИДА НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В ОПЫТАХ НА НАРКОТИЗИРОВАННЫХ СОБАКАХ

Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, Е. П. Попова<sup>1</sup>

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН синтезирован и изучен новый оригинальный антиаритмический препарат III класса — кардиоциклид, который эффективен при фибрилляции предсердий, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва. Изучали электрофизиологические эффекты кардиоциклида с помощью метода программной электрической стимуляции миокарда на фоне раздражения периферического отрезка правого блуждающего нерва электрическим током возрастающей частоты. На фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклид вызывает характерные для него электрофизиологические эффекты, в первую очередь влияет на реполяризацию и проведение в AV-узле. Кроме того, кардиоциклид устраняет вызываемое блуждающим нервом угнетение функции синусового и атриовентрикулярного узлов и изменение проведения по предсердиям и желудочкам. При этом данный эффект носит дозозависимый характер. Действие кардиоциклида в условиях активации парасимпатического отдела нервной системы является частотно-независимым.

**Ключевые слова:** ваготоническая фибрилляция предсердий, блуждающий нерв, антиаритмический препарат III класса, программная стимуляция миокарда

### ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее частых форм аритмий, встречающихся в практике врача. В настоящее время клиницисты не располагают достаточным количеством эффективных препаратов, быстро купирующих фибрилляцию предсердий и, таким образом, предотвращающих развитие тромбоэмболических осложнений [7 – 9]. Такая ситуация явилась основанием для поиска новых эффективных препаратов, прекращающих фибрилляцию предсердий. В последние годы с этой целью стали широко применять антиаритмические препараты III класса — ибутилид и дофетилид [5, 6]. Особенно эффективными являются препараты III класса, действие которых не ослабевает при увеличении частоты сердечных сокращений, то есть они являются частотно-независимыми [1, 2, 14, 16]. В эксперименте и клинике установлено, что важную роль в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий играет повышение тонуса блуждающего нерва [11, 12]. Вызываемое последним укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий создает условия для развития аритмий по механизму *re-entry* [3, 15, 18]. Благодаря способности увеличивать рефрактерность антиаритмические препараты III класса оказались эффективными на экспериментальных моделях ваготонической фибрилляции предсердий [10, 17, 18]. Кроме того, в исследованиях последних лет установлено, что действие некоторых препаратов III класса связано с блокадой калиевого канала, активируемого ацетилхолином через  $M_2$ -рецепторы

сердца ( $I_{KACH}$ ). Благодаря наличию антихолинергических свойств они могут быть высокоэффективными при фибрилляции предсердий [13, 19, 20].

В исследованиях, проведенных ранее, установлено, что оригинальный антиаритмический препарат кардиоциклид, синтезированный и исследованный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова [1], проявляет свойства III класса антиаритмических средств и эффективен при фибрилляции предсердий, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния кардиоциклида на электрофизиологические параметры сердца наркотизированной собаки в зависимости от частоты стимуляции блуждающего нерва в условиях программной электрической стимуляции сердца.

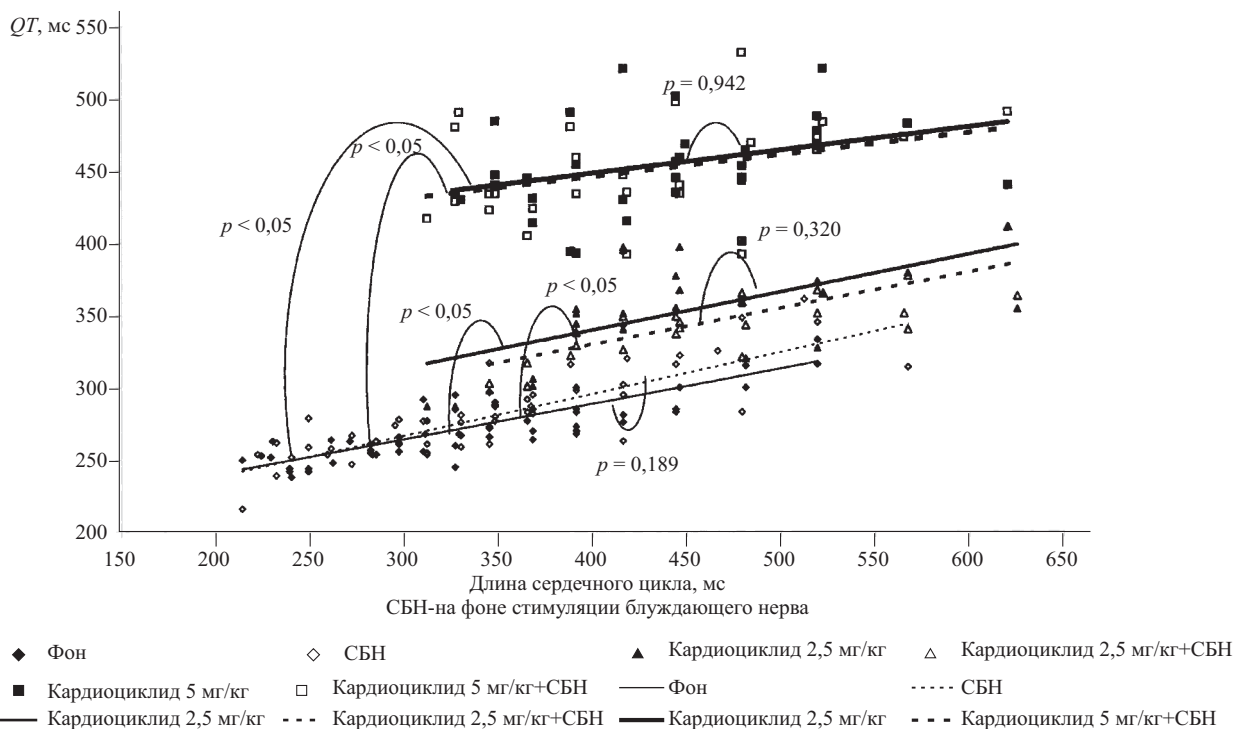
### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 1. Хирургические процедуры

Опыты проводили на беспородных собаках массой 14 – 19 кг ( $n = 5$ ), наркотизированных этаминал-натрием (30 мг/кг, в вену) до стадии III<sup>a</sup>. Дополнительное количество этаминал-натрия вводили по мере необходимости. Животных интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких с помощью аппарата “Фаза” (Россия). Правую бедренную вену катетеризировали для введения препаратов. Правый блуждающий нерв выделяли и пересекали. 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).

Все эксперименты начинали с определения зависимости замедления синусового ритма от частоты стимуляции блуждающего нерва. Стимуляцию проводили прямогольными импульсами длительностью 2 мс, амплитуду подбирали от 1 до 2V. Использовали частоты от 2 до 12 Гц. Строили зависимость изменения интервалов PP, PQ, AN и HV от частоты стимуляции

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии кровообращения (руководитель — проф. Н. В. Каверина) ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В. В. Закусова, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



**Рис. 1.** Влияние кардиоциклида (2,5 – 5 мг/кг, в вену) на интервал QT при различных частотах навязанного ритма в опытах на наркотизированных собаках ( $n = 5$ ).

Фон	Кардиоциклид (2,5 мг/кг)	Кардиоциклид (5 мг/кг)
$y = 0,24x + 191, r^2 = 0,65, p < 0,05$	$y = 0,26x + 325, r^2 = 0,35, p < 0,05$	$y = 0,16x + 385, r^2 = 0,13, p = 0,053$
На фоне стимуляции блуждающего нерва		
$y = 0,29x + 180, r^2 = 0,69, p < 0,05$	$y = 0,24x + 191, r^2 = 0,54, p < 0,05$	$y = 0,15x + 385, r^2 = 0,13, p = 0,052$

блуждающего нерва. Далее проводили стимуляцию предсердий прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс; амплитуду повышали до устойчивого ответа и увеличивали в 2 раза. Определяли электрофизиологические параметры миокарда с помощью программной электрической стимуляцией (ПЭС).

**2. Протокол стимуляции.**

1. Частая стимуляция предсердий сериями из 10 имп с постепенно возрастающей частотой (метод S1S1).

2. Стимуляция предсердий одиночными преждевременными 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 одиночными преждевременными стимулами (метод S1S2) на фоне навязанного базового ритма.

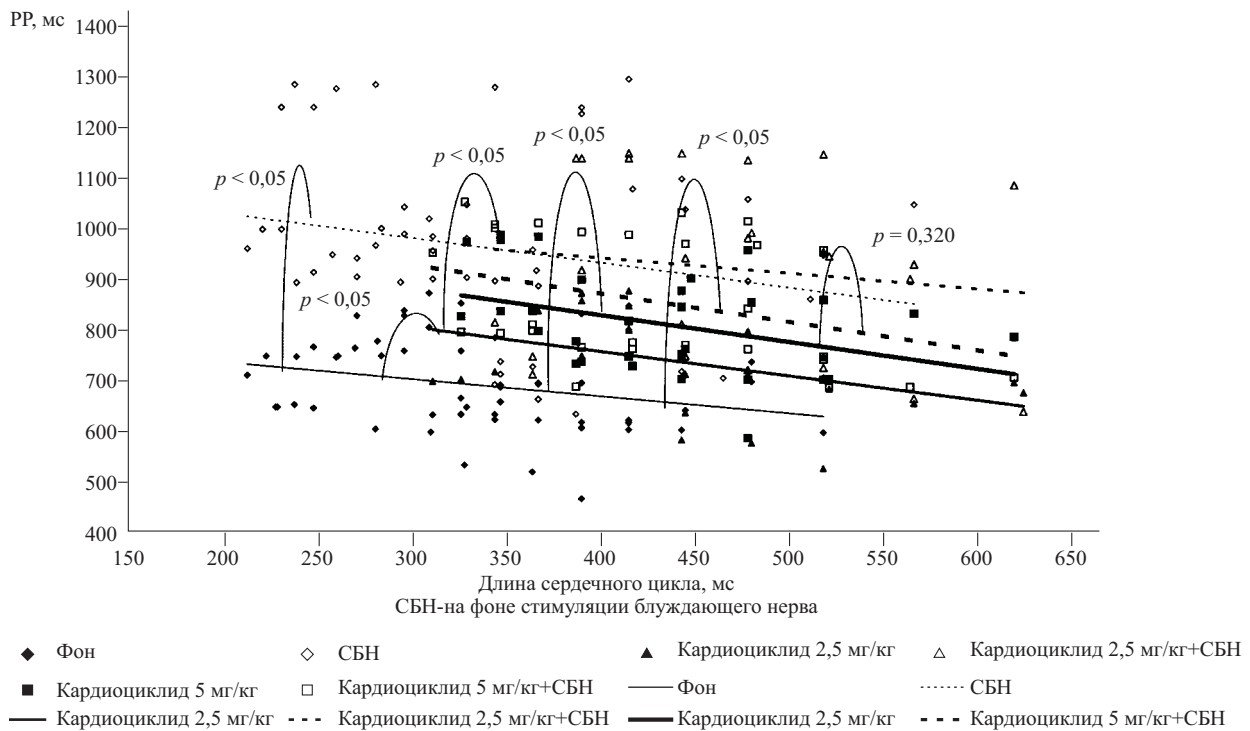
Электрофизиологическое исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции блуждающего нерва и без нее. Определяли различные электрофизиологические параметры сердца: длину сердечного цикла (интервал PP), интервалы ЭКГ: PQ, QT, а также интервалы гисограммы PA, AH и HV. Вводили кардиоциклид в дозах 2,5 и 5 мг/кг и повторяли весь протокол исследования. Результаты вычисляли в процентах от фона и сравнивали с контрольными значениями с помощью парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия принимали при  $p < 0,05$ . Результаты параметрических показателей представляли в виде  $M \pm S$ . Для анализа зависимостей использовали регрессионный анализ. Уравнение прямой представляли в виде  $y = \alpha x + \beta$ . Для характеристики тесноты связи вычисляли коэффициент корреляции ( $r^2$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**1. Влияние кардиоциклида на электрофизиологические параметры сердца на фоне стимуляции блуждающего нерва в условиях программной электрической стимуляции.**

Исследование начинали с изучения влияния кардиоциклида на зависимость интервалов ЭКГ: QT, PQ и гисограммы AH и HV, а также времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) от частоты стимуляции миокарда методом S1S1 на фоне раздражения блуждающего нерва электрическим током. Наибольший интерес представляли данные, касающиеся изменения интервала QT. В контроле интервал QT с увеличением частоты стимуляции достоверно укорачивается. На фоне стимуляции блуждающего нерва эта зависимость сохраняется. При раздражении блуждающего нерва кардиоциклид в дозах 2,5 – 5 мг/кг вызывает увеличение интервала QT на всех частотах навязанного ритма. Данный эффект не уменьшается с увеличением частоты навязанного ритма, и его интенсивность возрастает с увеличением дозы (рис. 1, 3).

Важным вопросом является выяснение влияния блуждающего нерва на зависимость ВВФСУ от частоты стимуляции, то есть сохраняет ли кардиоциклид свое влияние на вышеуказанный параметр при активации



**Рис. 2.** Влияние кардиоциклида (2,5 – 5 мг/кг, в вену) на интервал PP при различных частотах навязанного ритма в опытах на наркотизированных собаках ( $n = 5$ ).

Фон	Кардиоциклизид (2,5 мг/кг)	Кардиоциклизид (5 мг/кг)
$y = -0,33x + 807, r^2 = 0,07, p < 0,05$	$y = -0,38x + 958, r^2 = 0,06, p < 0,05$	$y = -0,52x + 1041, r^2 = 0,14, p < 0,05$
На фоне стимуляции блуждающего нерва		
$y = -0,48x + 1129, r^2 = 0,05, p = 0,1081$	$y = -0,30x + 1066, r^2 = 0,02, p = 0,5163$	$y = -0,56x + 1099, r^2 = 0,13, p < 0,05$

ции парасимпатического отдела нервной системы? В контроле с увеличением частоты стимуляции миокарда ВВФСУ достоверно возрастает. На фоне активации блуждающего нерва эта зависимость не проявляется и наблюдается значительное возрастание ВВФСУ на всех используемых частотах. При этом графики, отражающие указанную зависимость при стимуляции блуждающего нерва и без нее, достоверно различаются между собой. Кардиоциклизид в дозе 2,5 мг/кг на фоне активации блуждающего нерва вызывает большее увеличение ВВФСУ, чем без него, и наблюдаемая ранее зависимость между указанным параметром и частотой сердечных сокращений (ЧСС) не проявляется. В дозе 5 мг/кг кардиоциклизид на фоне стимуляции блуждающего нерва не увеличивает своего влияния на ВВФСУ. Таким образом, можно заключить, что изучаемый препарат в большей дозе предотвращает вызванное вагусом выраженное угнетение функции синусового узла (рис. 2, 3).

Далее изучали влияние кардиоциклида при стимуляции блуждающего нерва на длительность интервала PQ, отражающего проведение по предсердиям и AV-узлу и системе Гиса-Пуркинью. В контроле с увеличением частоты навязанного ритма интервал PQ достоверно возрастает, то есть проведение замедляется. На фоне стимуляции блуждающего нерва зависимость

интервала PQ от ЧСС, наблюдаемая в контроле, сохраняется. Однако абсолютные значения интервала PQ статистически значимо возрастают при всех частотах. Таким образом, активация блуждающего нерва приводит к замедлению проведения в основном в AV-узле. На фоне раздражения блуждающего нерва кардиоциклизид в изученных дозах вызывает небольшое, но достоверное увеличение интервала PQ, и зависимость от ЧСС, наблюдаемая в контроле, сохраняется. Увеличение интервала PQ под влиянием кардиоциклида вызвано угнетением проведения по AV-узлу. Графики, отражающие влияние кардиоциклида на зависимость PQ от ЧСС в условиях стимуляции блуждающего нерва и без нее, достоверно не различаются. В большей дозе кардиоциклизид вызывает увеличение интервала PQ независимо от частоты навязанного ритма, то есть проявляет частотно-независимый эффект.

Было проанализировано влияние кардиоциклида на интервалы гисограммы АН и НV на фоне стимуляции блуждающего нерва для более подробного определения воздействия изучаемого препарата и блуждающего нерва на различные отделы проводящей системы сердца. В контроле интервал АН, характеризующий проведение в AV-узле, с увеличением частоты стимуляции миокарда достоверно возрастает. Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к угнетению

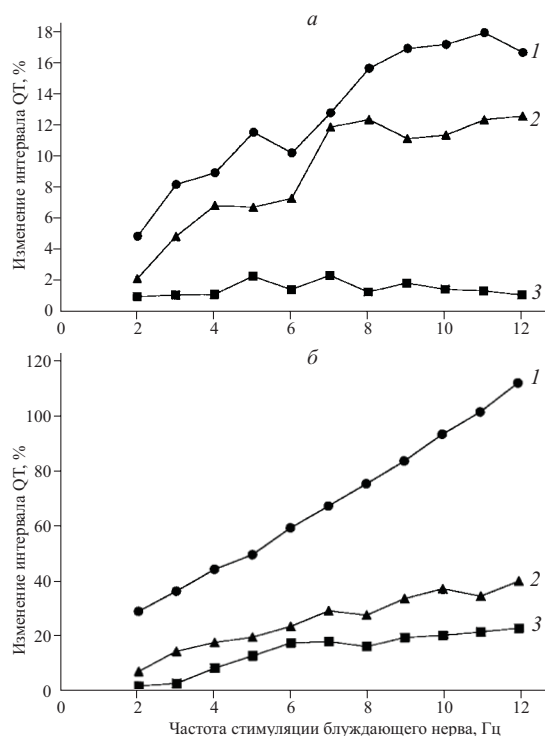
проведения в AV-узле, интервал АН возрастает. При этом зависимость АН от ЧСС, наблюдаемая в контроле, сохраняется. На фоне активации парасимпатического отдела нервной системы кардиоциклид в обеих изучаемых дозах вызывает угнетение проведения в AV-узле и возрастание интервала АН. При этом с увеличением частоты стимуляции миокарда не наблюдается дальнейшего замедления проведения, то есть не выявлена зависимость между интервалом АН и ЧСС.

Влияние кардиоциклида при стимуляции блуждающего нерва на внутрижелудочковое проведение оценивали по изменению интервала гисограммы HV. В контроле не наблюдается изменения интервала HV при увеличении частоты навязанного ритма. Стимуляция блуждающего нерва также не оказывала заметного влияния на проведение по системе Гиса-Пуркинье. На фоне стимуляции блуждающего нерва эффекты кардиоциклида на внутрижелудочковое проведение не проявлялись.

Таким образом, кардиоциклид на фоне стимуляции блуждающего нерва увеличивает интервал QT, при этом данный эффект носит частотно-независимый характер. Препарат предотвращает вызываемое блуждающим нервом увеличение интервалов PQ, АН и ВВФСУ, при этом с увеличением дозы возрастает интенсивность эффектов.

*II. Влияние кардиоциклида на электрофизиологические параметры сердца на фоне стимуляции блуждающего нерва электрическим током возрастающей частоты.*

Проведен анализ изменения интервалов ЭКГ: QT, PP, PQ и гисограммы: PA, АН и HV под влиянием кардиоциклида в дозах 2,5 и 5 мг/кг при раздражении блуждающего нерва электрическим током с возрастающей частотой. При стимуляции блуждающего нерва наблюдается удлинение интервала QT. По мере увеличения частоты раздражающего тока происходит увели-



**Рис. 3.** Влияние кардиоциклида (2,5 – 5 мг/кг, в вену) на интервал QT (а) и на брадикардию (б) при стимуляции блуждающего нерва электрическим током различной частоты в опытах на наркотизированных собаках (n = 5).

1 — контроль, 2 — кардиоциклид 2,5 мг/кг; 3 — кардиоциклид 5 мг/кг.

чение прироста интервала QT ( $\Delta$ QT). Введение кардиоциклида в дозе 5 мг/кг вызывает увеличение интервала QT. Однако это изменение не зависит от частоты раздражения блуждающего нерва и остается постоянным (рис. 3, а).

Важным вопросом является выяснение влияния кардиоциклида на ЧСС в условиях стимуляции блуждающего нерва электрическим током различной частоты.

**Изменение интервала PQ под влиянием кардиоциклида (2,5 – 5 мг/кг, в вену) при стимуляции блуждающего нерва (СБН) электрическим током различной частоты в опытах на наркотизированных собаках (n = 5, M ± S)**

СБН, Гц	ΔPQ от фона, мс			ΔPQ от СБН, мс	
	На фоне СБН	Кардиоциклид, 2,5 мг/кг	Кардиоциклид, 5 мг/кг	Кардиоциклид, 2,5 мг/кг	Кардиоциклид, 5 мг/кг
2	13,0 ± 2,4*	1,4 ± 2,4	13,6 ± 1,3*	- 11,6 ± 3,4*	0,6 ± 2,7
3	13,6 ± 3,1*	1,0 ± 4,0	15,0 ± 2,5*	- 12,6 ± 5,0*	1,4 ± 4,0
4	17,8 ± 3,1*	1,8 ± 2,3	15,8 ± 2,3*	- 16,0 ± 3,8*	- 2,0 ± 3,8
5	19,8 ± 3,1*	7,2 ± 4,3	18,4 ± 2,7*	- 12,7 ± 5,3*	- 1,4 ± 4,1
6	25,0 ± 2,8*	8,8 ± 7,3	18,6 ± 3,8*	- 16,2 ± 7,8	- 6,4 ± 4,7
7	25,4 ± 4,2*	9,8 ± 6,2	14,8 ± 2,4*	- 15,6 ± 7,4	- 10,6 ± 4,8
8	25,6 ± 3,0*	15,6 ± 7,8	16,4 ± 2,4*	- 10,0 ± 8,4	- 9,2 ± 3,9*
9	27,4 ± 5,4*	7,4 ± 4,2	16,4 ± 1,1*	- 23,8 ± 7,1*	- 14,8 ± 5,9*
10	30,8 ± 3,9*	18,0 ± 5,1	18,4 ± 2,6*	- 12,8 ± 6,4	- 12,4 ± 4,7*
11	25,5 ± 6,0*	13,5 ± 1,3*	18,0 ± 1,9*	- 13,0 ± 6,3	- 8,5 ± 6,2
12	36,0 ± 9,0*	22,3 ± 2,4*	17,5 ± 2,3*	- 11,5 ± 5,4	- 14,3 ± 4,9*

\* p < 0,05.



ты. При стимуляции блуждающего нерва наблюдается возрастание интервала РР, то есть замедление ЧСС. При этом чем выше частота стимуляции, тем сильнее выражена брадикардия. Кардиоциклд в дозе 5 мг/кг полностью предотвращает вызываемое блуждающим нервом замедление сердечного ритма (рис. 3, б).

На фоне стимуляции блуждающего нерва внутрипредсердное проведение ускоряется, то есть интервал РА укорачивается. Кардиоциклд вызывает замедление проведения по предсердиям: интервал РА удлиняется. В дозе 2,5 мг/кг кардиоциклд при меньшей частоте раздражения блуждающего нерва сохраняет свое влияние на проведение по предсердиям. Однако при возрастании частоты электрической стимуляции блуждающего нерва, эффект кардиоциклида не проявляется и, начиная с 7 – 8 Гц, интервал РА укорачивается. Вместе с тем в дозе 5 мг/кг кардиоциклд вызывает замедление проведения по предсердиям независимо от активности блуждающего нерва. Таким образом, в большей дозе кардиоциклд устраняет влияние последнего на проводящую систему предсердий.

Стимуляция блуждающего нерва приводит к замедлению проведения по АВ-узлу: интервал АН гисограммы в данных условиях возрастает. Кардиоциклд вызывает достоверно меньшее удлинение интервала АН, чем стимуляция блуждающего нерва. Таким образом, кардиоциклд предотвращает выраженное угнетение проведения по АВ-узлу, вызываемое блуждающим нервом.

В контроле с увеличением интенсивности стимуляции блуждающего нерва интервал PQ возрастает. Кардиоциклд в дозе 2,5 мг/кг при невысокой частоте раздражения блуждающего нерва вызывает изменения интервала PQ по сравнению с контролем значительно меньше, чем под влиянием последнего. При возрастании частоты стимуляции изменения интервала PQ становятся сопоставимыми с таковыми при ваготонической стимуляции. Таким образом, кардиоциклд в дозе 2,5 мг/кг предотвращает увеличение интервала PQ под влиянием стимуляции блуждающего нерва при небольшой частоте раздражения, тогда как на высоких частотах стимуляции данный эффект кардиоциклида ослабевает. Кардиоциклд в дозе 5 мг/кг вызывает увеличение интервала PQ по сравнению с фоном. Однако следует заметить, что данное изменение не зависит от частоты стимуляции блуждающего нерва и остается постоянным. Таким образом, кардиоциклд в дозе 5 мг/кг предотвращает вызываемое блуждающим нервом угнетение проводящей системы сердца (таблица).

В ходе исследования не установлено определенного влияния блуждающего нерва на интервал HV, характеризующий проведение по системе Гиса-Пуркинье. Влияние кардиоциклида на интервал HV было постоянным и в дозе 2,5 мг/кг практически не проявлялось.

Таким образом, кардиоциклд на фоне активации блуждающего нерва удлиняет интервал QT, но устраняет влияние блуждающего нерва на интервалы ЭКГ: РР, PQ и гисограммы: РА, АН и HV.

Таким образом, на фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклд проявляет типичные для него электрофизиологические эффекты, в особенности влияние на реполяризацию и проведение в АВ-узле. Кроме того, кардиоциклд предотвращает вызываемое вагусом угнетение функции синусового и атриовентрикулярного узлов и изменение проведения по предсердиям и желудочкам. При этом данный эффект носит дозозависимый характер. Действие кардиоциклида в условиях активации парасимпатического отдела нервной системы является частотно-независимым.

Способность кардиоциклида сохранять свои электрофизиологические эффекты при стимуляции блуждающего нерва, по-видимому, объясняется наличием у него антихолинергических свойств. В опытах с использованием радиолигандного метода установлено, что кардиоциклд может блокировать холинорецепторы.  $M_2$ -Холинорецепторы находятся преимущественно в предсердиях (4) и соответственно контролируют функцию синусового и АВ-узлов, а также проведение по предсердиям. Стимуляция м-холинорецепторов сердца вызывает угнетение функции синусового узла и вследствие этого развивается брадикардия, увеличивается ВВФСУ и угнетение функции атриовентрикулярного узла, следовательно, замедляется предсердно-желудочковое проведение. Скорость проведения по предсердиям увеличивается, а также укорачивается эффективный рефрактерный период предсердий. Кардиоциклд угнетает функцию синусового узла, но в меньшей степени, чем блуждающий нерв. На фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклд предотвращает значительное угнетение функции синусового узла блуждающим нервом при раздражении его электрическим током высокой частоты. Аналогичное действие наблюдается и по отношению к АВ-узлу.

Кардиоциклд вызывает увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, а также замедление проведения по предсердиям. На фоне стимуляции блуждающего нерва препарат полностью сохраняет свое электрофизиологическое действие на предсердия. При частотно-зависимом изменении электрофизиологических параметров сердца, таких как интервалы PQ, QT и АН, а также ВВФСУ на фоне электрической стимуляции миокарда, кардиоциклд проявляет частотно-независимое действие, то есть с увеличением частоты навязанного ритма эффекты кардиоциклида не ослабевают. Таким образом, на фоне стимуляции блуждающего нерва действие кардиоциклида не ослабевает при высокой частоте сердечных сокращений. В ранее проведенных исследованиях установлено, что кардиоциклд блокирует как быстро активируемый ( $I_{Kr}$ ), так и медленно активируемый ( $I_{Ks}$ ) компоненты калиевого тока задержанного выпрямления. С этим

свойством связывают его способность увеличивать интервал QT и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков независимо от ЧСС. Эффективность некоторых препаратов III класса при фибрилляции предсердий объясняют также их способностью угнетать активируемый ацетилхолином калиевый ток ( $I_{K, Ach}$ ), блокируя мускариновые рецепторы. Возможно, кардиоциклид способен также угнетать активируемый ацетилхолином калиевый ток ( $I_{K, Ach}$ ), подобно E-4031, амбосилиду и соталолу [13, 20], для которых установлен этот эффект. Эти вещества подавляют ваготоническую фибрилляцию предсердий. При раздражении блуждающего нерва электрическим током с возрастающей частотой наблюдается значительные изменения электрофизиологических параметров сердца. Введение кардиоциклида предотвращает вызываемую блуждающим нервом брадикардию, угнетение проведения по AV-узлу, а также ускорение проведения по предсердиям. Таким образом, кардиоциклид устраняет влияние блуждающего нерва на миокард.

## ВЫВОДЫ

1. Кардиоциклид — новый оригинальный антиаритмический препарат III класса в условиях стимуляции блуждающего нерва полностью проявляет свои электрофизиологические эффекты: увеличение реполяризации, эффективных рефрактерных периодов предсердий и желудочков, угнетение функции синусового и AV-узлов. Эффекты кардиоциклида носят дозозависимый характер.

2. Кардиоциклид предотвращает вызываемую блуждающим нервом брадикардию и угнетение функции синусового и AV-узлов, а также изменения проведения по предсердиям.

3. В условиях стимуляции блуждающего нерва действие кардиоциклида не ослабевает при увеличении частоты сердечных сокращений, то есть является частотно-независимым.

Поддержано РФФИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов, Е. П. Кишук, *Вестн. аритмол.*, **9**, 39 – 42 (1998).
2. В. В. Федоров, О. Ф. Шарифов, Л. В. Розенштраух и др., *Кардиология*, **3**, 45 – 56 (1999).
3. M. A. Allesie, W. J. E. P. Lammers, F. I. M. Bonke, and J. Hollen, *Circulation*, **70**, 123 – 135 (1984).
4. E. Carmeliet, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **7**, 19 – 23 (1993).
5. K. A. Ellenbogen, B. S. Stambler, M. A. Wood, et al., *JACC*, **28**, 130 – 136 (1996).
6. R. H. Falk, A. Pollak, S. N. Singh, and T. Friedrich, *JACC*, **29**, 385 – 390 (1997).
7. P. E. Fenster, K. A. Comess, R. Marsh, et al., *Am. Heart J.*, **106**, 501 – 504 (1983).
8. A. Fujiki, S. Yoshida, M. Tani, and H. Inoue, *Am. J. Cardiol.*, **74**, 282 – 283 (1994).
9. S. W. Halpern, G. Ellrodt, B. N. Singh, and W. J. Mandel, *Br. Heart J.*, **44**, 589 – 595 (1980).
10. H. Hayashi, A. Fujiki, M. Tani, et al., *J. Cardiol. Pharmacol.*, **31**, 101 – 107 (1998).
11. S. H. Hohnloser, A. Van de Loo, and T. Klingenhoben, *Z. Kardiol.*, **83**(5), 21 – 27 (1994).
12. N. S. Lok and C. P. Lau, *PACE*, **21**, 386 – 395 (1998).
13. K. Mori, J. Hara, T. Saito, et al., *Circulation*, **91**, 2834 – 43 (1995).
14. S. Nattel, L. Lee, and D. St-Georges, *Cardiovascular Res.*, **37**, 627 – 35 (1998).
15. P. L. Rensma, M. A. Allesie, W. J. E. P. Lammers, et al., *Circ. Res.*, **62**, 395 – 410 (1988).
16. B. N. Singh, F. V. Mody, B. Lopes, and J. Sarmay, *Am. J. Cardiol.*, **84**, 161R – 73R (1999).
17. J. Wang, G. W. Bourne, Z. Wang, et al. *Circulation*, **88**, 1030 – 40 (1993).
18. J. Wang, J. Feng, and S. Nattel, *Circulation*, **90**, 2032 – 2040 (1994).
19. Y. Watanabe, Y. Hara, M. Tamagawa, and H. Nakaya, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 617 – 624 (1996).
20. A. Zaza, G. Malfatto, and P. J. Schwartz, *L. Pharmacol. Exp. Ther.*, **27**, 27 – 30 (1995).

Поступила 10.11.03

## EFFECT OF CARDIOCYCLIDE ON THE ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF HEART IN EXPERIMENTS WITH VAGUS NERVE EXCITATION IN NARCOTIZED DOGS

N. V. Kaverina, V. V. Lyskovtsev, and E. P. Popova

Laboratory of Circulation System Pharmacology, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The new class III antiarrhythmic agent cardiocyclide effectively suppresses atrioventricular fibrillations caused by the vagus nerve excitation in narcotized dogs. The electrophysiological effect of cardiocyclide was studied by method of programmed electric stimulation of myocardium on the background of excitation of the a peripheral segment of the right vagus by current pulses of increasing frequency. On this background, cardiocyclide exhibited characteristic effects manifested primarily in the repolarization and the AV node conduction. In addition, the drug eliminated suppression of the sinus and atrioventricular nodes and changes in the atrioventricular conduction caused by the vagus nerve. The action of cardiocyclide in response to activation of the parasympathetic nervous system was independent of the frequency of the induced heart rate.