

ЭФФЕКТЫ НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С СОТАЛОЛОМ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЫЗВАННОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Е. П. Попова¹

Новый антиаритмический препарат III класса кардиоциклид предупреждает ваготоническую фибрилляцию предсердий. На фоне стимуляции периферического отрезка правого блуждающего нерва в опытах на наркотизированных собаках с использованием метода программной стимуляции миокарда кардиоциклид сохраняет присущие ему электрофизиологические свойства: удлинение интервалов QT и QTc (корригированных по частоте сердечных сокращений) и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Способность кардиоциклида увеличивать эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков не зависимо от частоты навязанного ритма на фоне стимуляции вагуса также сохраняется. Особенностью действия кардиоциклида при стимуляции блуждающего нерва является большее увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, чем в нормальных условиях. Соталол менее эффективен, чем кардиоциклид, при ваготонической фибрилляции предсердий, а также не предупреждает брадикардию, вызванную стимуляцией блуждающего нерва. Однако на фоне активации последнего он сохраняет свое влияние на реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды предсердий, желудочков и AV-узел.

Ключевые слова: блуждающий нерв, ваготоническая фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты III класса, соталол

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из актуальных проблем является лечение фибрилляции предсердий с помощью антиаритмических препаратов. Наиболее эффективными оказались антиаритмики III класса, действие которых связано с блокадой калиевых каналов, что обуславливает удлинение потенциала действия и увеличения рефрактерности. При этом особенно активными являются препараты III класса, действие которых не ослабевает при увеличении частоты сердечного ритма [1, 2, 6, 7].

В эксперименте и клинике установлено, что активация блуждающего нерва играет существенную роль в развитии фибрилляции предсердий [3, 5, 8]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о высокой эффективности препаратов III класса в условиях ваготонической фибрилляции предсердий.

В НИИ фармакологии РАМН синтезирован и исследован оригинальный антиаритмический препарат, получивший название кардиоциклид (производное дигидроксиламинов аминокислот). Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов кардиоциклида в сравнении с соталолом при фибрилляции предсердий, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Хирургические процедуры

Опыты проводили на беспородных собаках массой 14 – 19 кг ($n = 5$), наркотизированных этиминал-натрием (30 мг/кг в вену) до стадии III^a. Дополнительное количество этиминалнатрия 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). Для блокады β -адренорецепторов вводили пропранолол в дозе 0,25 мг/кг, в вену каждые 2 ч.

Протокол опыта

Все эксперименты начинали с определения зависимости замедления синусового ритма от частоты стимуляции блуждающего нерва, которую проводили прямоугольными импульсами длительностью 2 мс, амплитуду подбирали от 1 до 2 В. Использовали частоты от 2 до 12 Гц. Строили зависимость изменения длины сердечного цикла от частоты стимуляции блуждающего нерва. Далее проводили стимуляцию предсердий прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс; амплитуду повышали до устойчивого ответа и увеличивали в 2 раза. Фибрилляцию предсердий вызывали короткой стимуляцией (10 имп) правого ушка (10 Гц;

¹ Лаборатория фармакологии кровообращения (руководитель — проф. Н. В. Каверина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Зукосова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

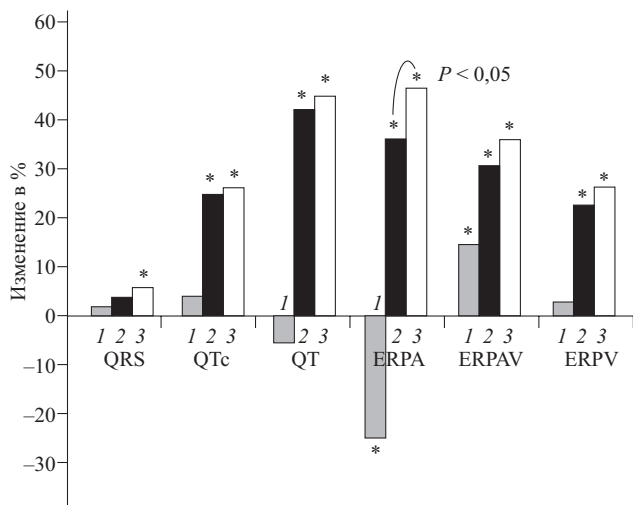


Рис. 1. Влияние кардиоциклида (5 мг/кг, в вену) на реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на собаках ($n = 5$).

QTc — интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, мс; ERPA — эффективный рефрактерный период предсердий, мс; ERPAV — эффективный рефрактерный период AV-узла, мс; ERPV — эффективный рефрактерный период желудочков, мс. * — $p < 0,05$. 1 — вагусная стимуляция, 2 — кардиоциклид, 3 — кардиоциклид + вагусная стимуляция.

4 порога). В отсутствие стимуляции вагуса фибрилляция не запускалась или продолжалась менее 30 с. Во время стимуляции блуждающего нерва продолжительность фибрилляции предсердий увеличивалась с увеличением частоты стимуляции вагуса. Частоту, при которой фибрилляция предсердий поддерживалась более 30 с, называли поддерживающей фибрилляцию частотой и использовали в дальнейшем для определения противofiбрилляторного действия изучаемого соединения. Средняя пороговая частота, при которой поддерживалась фибрилляция предсердий, составляла 7 Гц. Фибрилляцией предсердий считали быстрый (500 уд. в минуту) нерегулярный предсердный ритм с различной морфологией предсердных электрограмм. Перед определением пороговой частоты, поддерживающей фибрилляцию предсердий, проводили определение электрофизиологических параметров миокарда с помощью программной электрической стимуляции (ПЭС).

2. Протокол стимуляции

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

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.

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

Электрофизиологическое исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции блуждающего

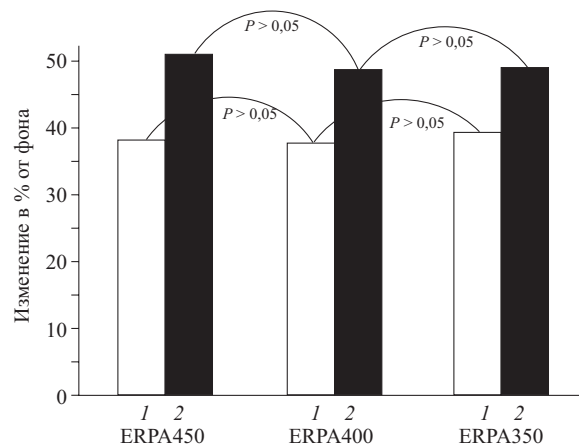


Рис. 2. Частотно-независимое действие кардиоциклида (5 мг/кг в вену) на эффективные рефрактерные периоды предсердий на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

ERPA — эффективные рефрактерные периоды предсердий, измеренные при частотах навязанного ритма, равных 400 мс, 350 мс и 300 мс: 1 — кардиоциклид 5 мг/кг; 2 — кардиоциклид + вагусная стимуляция.

нерва и без нее. Определяли эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, интервал CL1:1, характеризующий 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 RA, AH и HV. Вводили кардиоциклид в дозе 5 мг/кг или соталол в дозе 2,5 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 $M \pm S$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне стимуляции блуждающего нерва наблюдается замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 20 %, а также угнетение функции синусового узла. Время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) возрастает на 24,6 %, а его скорректированное по ЧСС значение (ВВФСУ_{кор}) — на 43 %. Замедляется проведение по AV-узлу. Интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха, увеличивается на 9,7 %, возрастают интервалы PQ и AH. На фоне активации вагуса не отмечается значительных изменений реполяризации и рефрактерности желудочков. Эффективные рефрактерные периоды предсердий (ЭРПп) укорачиваются, возрастает скорость проведения по предсердиям. Интервал PA уменьшается.

Кардиоциклид замедляет ЧСС, вызывает увеличение интервала PQ, комплекс QRS не изменяется (таблица). Интервалы гисограммы AH и PA увеличиваются. ВВФСУ и ВВФСУ_{кор} возрастают. Интервал CL1:1,

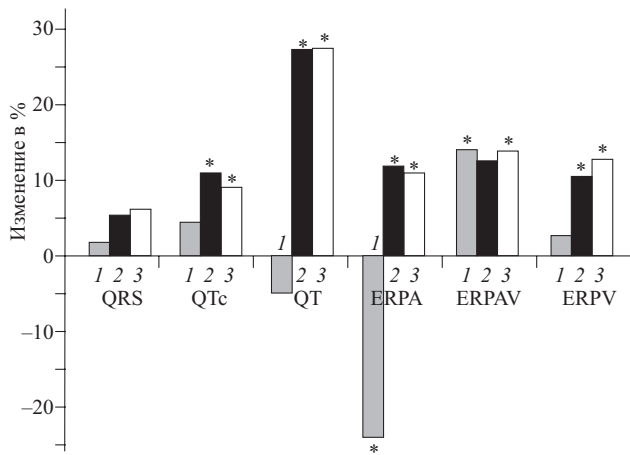


Рис. 3. Влияние соталолола (2,5 мг/кг, в вену) на реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на собаках ($n = 5$).

QTc — интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, мс; ERPA — эффективный рефрактерный период предсердий, мс; ERPAV — эффективный рефрактерный период AV-узла, мс; ERPV — эффективный рефрактерный период желудочков, мс. * — $p < 0,05$. 1 — вагусная стимуляция, 2 — соталол, 3 — соталол + вагусная стимуляция.

отражающий предсердно-желудочковое проведение, увеличивается. Наиболее значимым в действии кардиоциклида является удлинение интервалов QT и QTc (рис. 1). Эти величины возрастают на 43 и 25 % соответственно. Кардиоциклид увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, а также AV-узла. Особенностью действия кардиоциклида является его способность увеличивать ЭРП независимо от частоты навязанного ритма, то есть он обладает частотно-независимым действием (рис. 2).

Кардиоциклид предупреждает развитие ваготонической фибрилляции предсердий у 4 из 5 животных, то есть в 80 % случаев. На фоне стимуляции правого

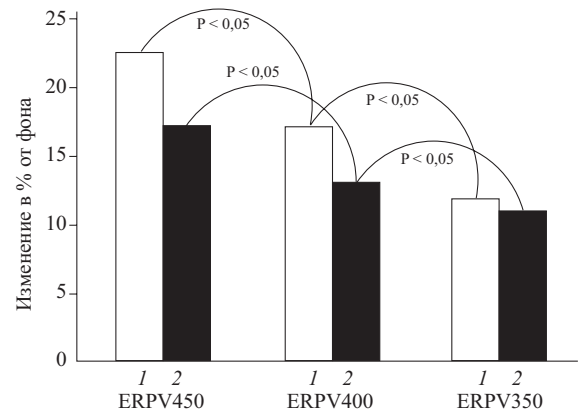


Рис. 4. Частотно-зависимое действие соталолола (2,5 мг/кг, в вену) на эффективные рефрактерные периоды предсердий на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

ERPA — эффективные рефрактерные периоды предсердий, измеренные при частотах навязанного ритма, равных 400 мс, 350 мс и 300 мс. 1 — соталол, 2 — соталол + вагусная стимуляция.

блуждающего нерва с частотой 2 Гц под влиянием кардиоциклида также наблюдается замедление ЧСС на 32 %, увеличивается ВВФСУ на 30 % (см. таблицу), замедляется проведение по AV-узлу: интервал CL1:1 возрастает на 50 %. Не наблюдается достоверных изменений интервалов гисограммы РА и НВ, 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 (см. рис. 1). Следует отметить, что ЭРПп 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 (см. рис. 2). Таким образом, при активации

Влияние кардиоциклида (5 мг/кг в вену) и соталолола (2,5 мг/кг, в вену) на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на собаках ($n = 5$ для каждого препарата)

Показатель	SNRT	CSNRT	PP	PQ	QRS	PA	АН	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	724 ± 182	145 ± 59,8	578 ± 128	115 ± 23,8	75,8 ± 5,2	24,8 ± 11,5	81 ± 19,1	24,4 ± 6,7	245 ± 33,6
Соталол	982 ± 308	211 ± 92,6	771 ± 224	131 ± 27,3	80 ± 8,1	28 ± 12,7	94 ± 20,2	27 ± 7,4	301 ± 55,8
Δ, %	34,1 ± 9,1*	43,8 ± 6,3*	31,8 ± 9,8*	13,6 ± 1,6*	5,4 ± 4,5	11,6 ± 2,3*	16,1 ± 3,4*	11,6 ± 5,2	22,1 ± 6,5*
Соталол + ВС	1001 ± 314	207 ± 94,4	798 ± 230	136 ± 27,6	80,6 ± 7,4	23,8 ± 11,9	96 ± 19,1	26,2 ± 5,9	306 ± 56,6
Δ, %	37,3 ± 9,1*	40 ± 10,5*	37 ± 10,5*	18,6 ± 5*	6,2 ± 3,6	-5 ± 3,2	19,6 ± 6,5*	8,5 ± 8,3	24,4 ± 6,7*

Примечание. PP — длина сердечного цикла, мс; SNRT — время восстановления функции синусового узла, мс; CSNRT — 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. * — $p < 0,05$. ВС — вагусная стимуляция.

ции парасимпатического отдела нервной системы кардиоциклид сохраняет свои основные электрофизиологические эффекты.

В следующей серии экспериментов были изучены электрофизиологические эффекты соталола. Соталол вызывает увеличение интервалов ЭКГ: PQ, QT и QTc, комплекс QRS не изменяется (см. таблицу). Значительнее, чем кардиоциклид, соталол замедляет ЧСС, интервал PP удлиняет на 31,8 %, а также увеличивает ВВФСУ и ВВФСУ_{кор}. Интервал CL1:1 увеличивается на 22 %. Интервалы гисограммы РА и АН возрастают, а HV достоверно не изменяется. Соталол вызывает удлинение ЭРП предсердий и желудочков, а также AV-узла (рис. 3). Следует отметить, что с увеличением частоты навязанного ритма данный эффект соталола ослабевает, то есть проявляется его частотно-зависимое действие (рис. 4).

Соталол, в отличие от кардиоциклида предупреждает развитие фибрилляции предсердий, вызванной стимуляцией периферического отрезка блуждающего нерва при одновременном электрическом раздражении правого предсердия, только в 60 % случаев. На фоне стимуляции блуждающего нерва соталол сохраняет влияние на реполяризацию: интервалы QT и QTc возрастают на 27 и 9 % соответственно, а величина комплекса QRS достоверно не изменяется (см. рис. 3). Наблюдается значительное увеличение интервалов PP и PQ, а также интервала гисограммы АН. Однако влияние соталола на интервал РА на фоне стимуляции блуждающего нерва уменьшается, наблюдается укорочение данного интервала, вызываемое активацией вагуса. Следует отметить, что в условиях активации парасимпатической нервной системы влияние соталола на ЭРП предсердий сохраняется, то есть наблюдается увеличение данного показателя. ЭРП AV-узла и желудочков также возрастают.

В ходе эксперимента был проведен анализ зависимости изменений ЧСС, рассчитанных в процентах 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. 5, а), тогда как соталол не проявляет подобного действия (рис. 5, б).

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение. Кардиоциклид — антиаритмический препарат III класса в условиях стимуляции блуждающего нерва полностью сохраняет свои основные электрофизиологические свойства. Он вызывает увеличение реполяризации и эффективных рефрактерных периодов предсердий и желудочков. На фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклид увеличивает ЭРП в большей степени, чем в нормальных условиях. При стимуляции блуждающего нерва сохраняется частотно-независимое действие кардиоциклида. Кардиоциклид предотвращает развитие брадикардии, вызванной стимуляцией блуждающего нерва, при этом проявляет

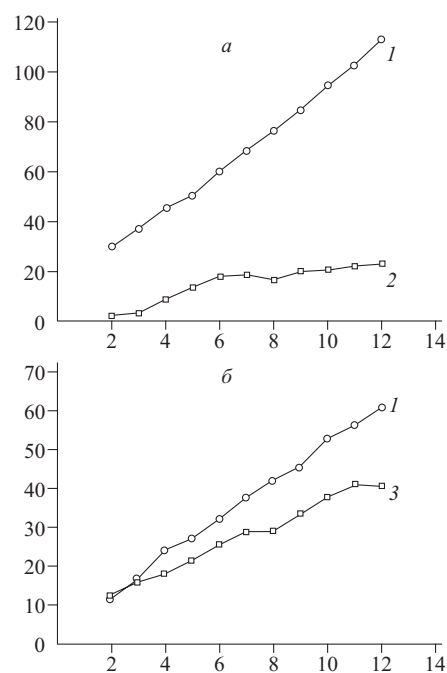


Рис. 5. Влияние кардиоциклида — а (5 мг/кг, в вену) и соталола — б (2,5 мг/кг, в вену) на брадикардию, вызванную стимуляцией блуждающего нерва с различной частотой ($n = 5$).

1 — контроль, 2 — кардиоциклид 5 мг/кг; 3 — соталол. По оси абсцисс — частота стимуляции блуждающего нерва, Гц; по оси ординат — изменение интервала PP, %.

дозозависимое действие, а также предупреждает развитие ваготонической фибрилляции предсердий.

Соталол вызывает более значительное, чем кардиоциклид замедление ЧСС, угнетает функцию синусового узла, замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу. Удлиняет реполяризацию и ЭРП предсердий и желудочков, а также AV-узла. Эффект соталола ослабевает при увеличении частоты навязанного ритма, то есть он проявляет частотно-зависимое действие. На фоне стимуляции блуждающего нерва соталол сохраняет свои основные электрофизиологические эффекты: удлиняет реполяризацию и ЭРП предсердий и желудочков. Однако в данных условиях не наблюдается замедления проведения по предсердиям. В отличие от кардиоциклида соталол не устраняет брадикардию, вызываемую вагусом, и в меньшей степени предотвращает ваготоническую фибрилляцию предсердий.

Исследования роли вегетативной нервной системы в развитии опасных для жизни аритмий касаются в основном симпатического отдела. Роль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии антиаритмического и противофибрилляторного действия остается не выяснено. Установлено, что стимуляторы мускариновых рецепторов, такие как метахолин и оксотреморин, могут ослаблять и иногда предупреждать фибрилляцию желудочков у собак [4]. Вместе с тем в последние годы появились исследования, результаты которых свидетельствуют о высокой эффективности антиаритмиков III класса в условиях

ваготонической фибрилляции предсердий [3, 8]. В этих исследованиях установлено, что препараты III класса, такие как E-4031, MS-551, амбосилд, нибентан и др. угнетают ваготоническую фибрилляцию предсердий. Для большинства из упомянутых веществ установлено, что их способность предупреждать или устранять ваготоническую фибрилляцию предсердий связана с блокадой 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 тахиаритмиях. Кроме того, с помощью радиолигандного метода установлено его высокое сродство к мускариновым M_1 , M_2 и M_3 -рецепторам. Возможно, поэтому его антифибрилляторное действие при ваготонической фибрилляции предсердий связано с влиянием на $I_{K_{Ach}}$ ток.

Соталол блокирует только быстроактивируемый компонент калиевого тока задержанного выпрямления, поэтому он проявляет частотно-зависимое действие. Кроме того, соталол обладает выраженным β -адреноблокирующим действием, которое, возможно, способствует проявлению эффектов вагуса. Поэтому соталол не только не устраняет эффекты блуждающего нерва, а в некоторой степени их усиливает. Например, влияние на ЧСС, функцию синусового узла и проведение по AV-узлу. Однако на фоне стимуляции блуждающего нерва соталол сохраняет способность увеличивать реполяризацию миокардиальных клеток и ЭРП предсердий, что, возможно, определяет его эффективность при ваготонической фибрилляции предсердий.

ВЫВОДЫ

1. Антиаритмический препарат III класса кардиоциклид предупреждает ваготоническую фибрилляцию предсердий. На фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклид сохраняет присущие ему электрофизиологические свойства.

2. Особенностью действия кардиоциклида при стимуляции блуждающего нерва является большее увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, чем в нормальных условиях.

3. Соталол менее эффективен, чем кардиоциклид, при ваготонической фибрилляции предсердий, а также не предупреждает брадикардию, вызванную стимуляцией блуждающего нерва. Однако на фоне активации последнего он сохраняет свое влияние на реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды предсердий, желудочков и AV-узла.

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. V. V. Fedorov, O. G. Sharifov, and G. G. Beloshapko, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, **36**, 77 – 89 (2000).
4. G. U. Ferrary, P. Salvaty, M. Grossoni, and G. Uktar, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **21**, 233 – 90 (1993).
5. K. Mori, J. Hara, T. Siato, et al., *Circulation*, **91**, 2834 – 43 (1995).
6. S. Nattel, L. Lee, and D. St-Georges, *Cardiovascular Res.*, **37**, 627 – 35 (1998).
7. B. Singh, F. V. Mody, B. Lopes, and J. Sarmay, *Am. J. Cardiol.*, **84**, 161R – 73R (1999).
8. J. Wang, G. W. Bourne, Z. Wang, et al., *Circulation*, **88**, 1030 – 40 (1993).

Поступила 25.12.03

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF ANTIARRHYTHMIC CLASS III DRUGS CARDIOCYCLIDE AND SOTALOL ON THE ATRIOVENTRICULAR FIBRILLATION CAUSED BY VAGUS NERVE EXCITATION IN NARCOTIZED DOGS

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 prevents the 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 a peripheral segment of the right vagus nerve by current pulses of increasing frequency. On this background, cardiocyclide exhibited characteristic effects manifested primarily by elongation of the QT and QTc intervals (corrected in accordance with the heart rate) and the effective refractory periods of both atrium and ventricles. The ability of cardiocyclide to increase the effective refractory period was retained irrespective of the drive signal frequency. A specific feature of the cardiocyclide effect on the model of vagus nerve excitation is a greater increase in the effective refractory auricular period as compared to that observed under normal conditions. Sotalol is less effective than cardiocyclide in the case of vagotonic atrial stimulation and does not prevent the bradycardia induced by the vagus nerve excitation. However, sotalol still retains its effects on the repolarization, the effective refractory auricular and ventricular periods, and the AV node under these conditions.