

Экспериментальные исследования

Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, Е.П.Попова, А.И.Турилова

ЭФФЕКТЫ НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЫЗВАННОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА.

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

С целью исследования эффектов кардиоциклида при фибрилляции предсердий, вызванной стимуляцией блуждающего нерва проведена серия экспериментов на беспородных собаках, наркотизированных этиминалом натрия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, блуждающий нерв, антиаритмический препарат III класса, кардиоциклид, парасимпатическая нервная система, электрокардиостимуляция

С целью исследования эффектов кардиоциклида при фибрилляции предсердий, вызванной стимуляцией блуждающего нерва проведена серия экспериментов на беспородных собаках, наркотизированных этиминалом натрия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, блуждающий нерв, антиаритмический препарат III класса, кардиоциклид, парасимпатическая нервная система, электрокардиостимуляция

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся нарушением сердечного ритма. Вместе с тем проблема эффективной и безопасной медикаментозной терапии ФП до сих пор остается нерешенной. В настоящее время наиболее успешно для лечения ФП применяют антиаритмики III класса, действие которых связано с удлинением потенциала действия, вызванным блокадой калиевых каналов. При этом особенно активными являются препараты III класса, обладающие частотно-независимым действием, так как их эффекты не ослабевают при увеличении частоты сердечного ритма [1, 2, 6, 7].

В течение последних лет в эксперименте и клинике установлено, что активация блуждающего нерва может играть существенную роль в развитии ФП [3, 5, 8]. Появились также исследования, результаты которых свидетельствуют о высокой эффективности препаратов III класса в условиях ваготонической ФП.

В НИИ фармакологии РАМН синтезирован и исследован оригинальный антиаритмический препарат, получивший название кардиоциклид (производное дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот). Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов кардиоциклида при ФП, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургические процедуры

Опыты проводили на беспородных собаках массой 14-19 кг (n=5), наркотизированных этиминалом натрия (30 мг/кг, в/в) до стадии III^a. Дополнительное количество этиминала 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 расстоя-

нием 0,5 см. Стимуляцию блуждающего нерва проводили с помощью стимулятора ЭСЛ (Россия).

Протокол опыта

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 2,0V. 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 ФП частотой и использовали в дальнейшем для определения противofiбрилляторного действия изучаемого соединения.

Средняя пороговая частота, при которой поддерживалась ФП, составляла 7 Гц. ФП считали быстрый (500 уд/мин) нерегулярный предсердный ритм с различной морфологией предсердных электрограмм. Перед определением пороговой частоты поддерживающей ФП проводили определение электрофизиологических параметров миокарда с помощью программной электрической стимуляцией (ПЭС).

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 вагуса и без нее. Определяли эффективные рефрактерные периоды 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 PA, AH и HV. Вводили кардиоциклин в дозах 2,5 мг/кг и 5,0 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 $M \pm S$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне стимуляции блуждающего нерва наблюдается замедление частоты сердечных сокращений на 20%, а также угнетение функции синусового узла. Время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) возрастает на 24,6%, а его скорректированное по частоте сердечных сокращений значение (ВВФСУ_{корр}) – на 43%. Замедляется проведение по AV-узлу. Интервал CL1:1, ха-

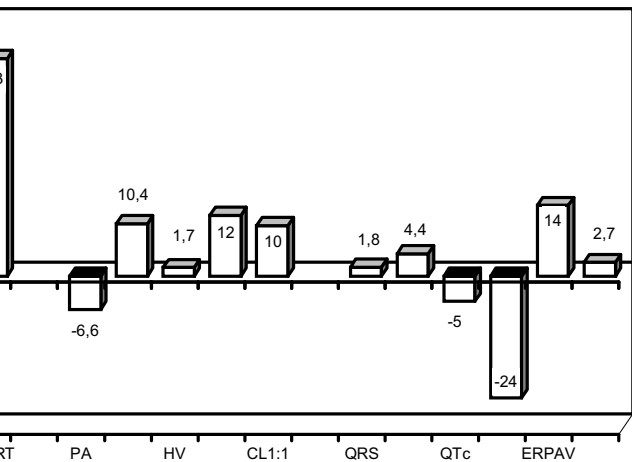


Рис. 1. Изменение электрофизиологических параметров сердца наркотизированной собаки на фоне стимуляции блуждающего нерва ($n=5$). Здесь и далее PP - длина сердечного цикла, мс; SNRT - время восстановления функции синусового узла, мс; CSNRT - скорректированное время восстановления функции синусового узла, мс; CL1:1 - минимальная длительность цикла стимуляции предсердий, при которой сохраняется проведение импульсов на желудочки с кратностью 1:1; QTc - интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений; ERPAV - эффективный рефрактерный период предсердий; ERPAV - эффективный рефрактерный период AV-узла; ERPV - эффективный рефрактерный период желудочков.

актеризующие 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 (ЭПП) укорачиваются, а также возрастает скорость проведения по предсердиям. Интервал PA уменьшается (рис. 1).

Кардиоциклин в дозе 2,5 мг/кг замедляет частоту сердечных сокращений на 20%, а дозе 5,0 мг/кг – на 31% (табл. 1). Интервал PQ возрастает на 8-10%, комплекс QRS

Таблица 1.

Влияние кардиоциклида (2,5-5,0 мг/кг, в/в) на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на собаках ($n=5$ для каждой серии).

	SNRT	CSNRT	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
Кардиоциклин 2,5 мг/кг	877±210	169±84	708±131	135±10,9	66±10,9	30±10	105±20,7	35±11,8	346±48,5
P	0,004	0,027	0,002	0,001	0,183	0,012	0,002	0,130	0,0001
D, %	21,6±3,5	27,3±4,9	20,3±3,1	8,4±1,8	6,3±7,5	12,2±3,9	13,8±2,5	7,2±8,9	33±6,4
Кардиоциклин 2,5 мг/кг + СВ	910±212	188±81,4	722±135	137±9,9	65±12,1	28±9	106±20,6	35,8±11,8	369±59,7
P	0,002	0,004	0,002	0,001	0,086	0,16	0,003	0,018	0,000
D, %	26,3±3	44,6±3,5	22,5±3,1	9,8±2,6	4±4,7	7±10	14,5±2,8	10,8±6,1	41,5±4,5
Кардиоциклин 5,0 мг/кг	931±188	161±67	770±132	138±11	65±12,2	29±10,2	104±20,8	36±11,9	386±51,5
P	0,0001	0,012	0,0001	0,001	0,208	0,130	0,004	0,048	0,0001
D, %	21,6±4,1	27,3±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
Кардиоциклин 5,0 мг/кг + СВ	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
P	0,0001	0,027	0,002	0,005	0,015	0,587	0,002	0,080	0,0001
D, %	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

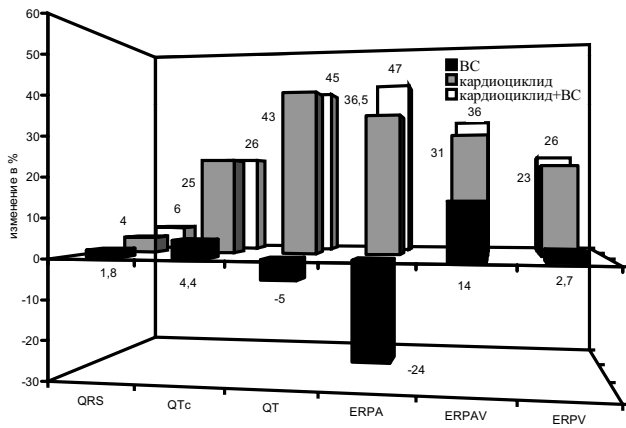


Рис. 2. Влияние кардиоциклида (5,0 мг/кг, в/в) на реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на собаках (n=5).

не изменяется. Интервалы гисограммы АН и РА увеличиваются. ВВФСУ и ВВФСУ_{кор} возрастают на 30% и 22% соответственно. Интервал CL1:1, отражающий предсердно-желудочковое проведение, увеличивается. Наиболее значимым в действии кардиоциклида является удлинение интервалов QT и QTc (рис. 2).

Эти величины возрастают на 27% и 15,7% в дозе 2,5 мг/кг; на 43% и 25%, соответственно, при дозе 5 мг/кг. ЭРП предсердий и желудочков возрастают на 38% и 23% соответственно. Особенностью действия кардиоциклида является его способность увеличивать ЭРП независимо от частоты навязанного ритма, то есть он обладает частотно-независимым действием (рис. 3).

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 AV-узлу: интервал CL1:1 возрастает на 50%. Не наблюдается достоверных изменений ин-

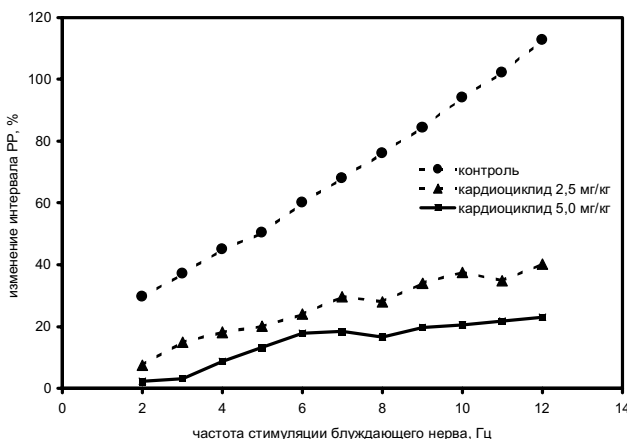


Рис. 4. Влияние кардиоциклида (2,5-5,0 мг/кг, в/в) на брадикардию, вызванную стимуляцией блуждающего нерва с различной частотой (n=5).

тервалов 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 (рис. 2). Следует отметить, что ЭРП возрастают в большей степени на фоне стимуляции вагуса, чем в нормальных условиях. ЭРП желудочков увеличиваются на 36%. В данных условиях кардиоциклизд проявляет частотно-независимое действие (рис. 3). Таким образом, при активации парасимпатического отдела нервной системы кардиоциклизд сохраняет свои основные электрофизиологические эффекты.

В ходе эксперимента был проведен анализ зависимости изменений частоты сердечных сокращений, рассчитанных в % по сравнению с фоном, от интенсивности стимуляции блуждающего нерва. В контроле стимуляция вагуса приводит к достоверному снижению частоты

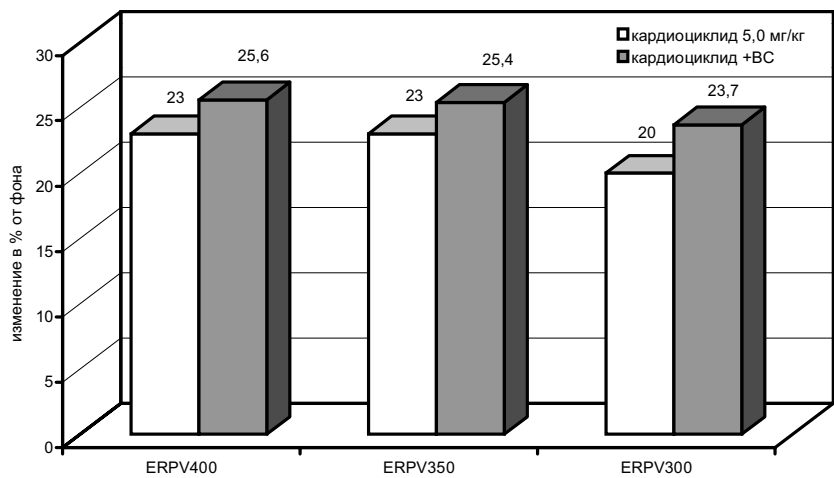


Рис. 3. Частотно-независимое действие кардиоциклида (5,0 мг/кг, в/в) на эффективные рефрактерные периоды желудочков на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на наркотизированных собаках (n=5), где ERPv - эффективные рефрактерные периоды желудочков, измеренные при частотах навязанного ритма, равных 400 мс, 350 мс и 300 мс; BC - вагусная стимуляция

сердечных сокращений. Кардиоциклизд в дозах 2,5-5,0 мг/кг предотвращает развитие брадикардии, вызванной стимуляцией блуждающего нерва (рис. 4). Следует отметить, что значения, полученные при использовании дозы 2,5 мг/кг достоверно отличаются от значений, полученных на дозе 5,0 мг/кг, то есть кардиоциклизд проявляет дозозависимое действие. В отдельной серии опытов исследовали способность кардиоциклида предотвращать ваготоническую ФП. Установлено, что кардиоциклизд в дозах 2,5-5,0 мг/кг предупреждает ФП, вызванную стимуляцией блуждающего нерва в 80% случаев.

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение. Кардиоциклизд - новый оригинальный антиаритмический препарат III класса в условиях стимуляции блуждающего нерва полностью сохраняет свои основные электрофизиологические свойства. Он вызывает замедление реполяризации и увеличение ЭРП предсердий и желудочков. Следует отметить, что на фоне стимуляции блуждающего нерва кардиоциклизд увеличивает ЭРП в большей степени, чем в нормальных условиях. При стимуляции блуждающего нерва сохраняется час-

точно-независимое действие кардиоциклида. Кардиоциклид предотвращает развитие брадикардии, вызванной стимуляцией блуждающего нерва, при этом проявляет дозо-зависимое действие, а также оказывает антиаритмическое действие при ваготонической ФП.

Исследования роли вегетативной нервной системы в развитии опасных для жизни аритмий относятся главным образом к симпатическому компоненту. Вопрос об антиаритмическом и противofiбрилляторном действии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы все еще остается мало изученным. Например, установлено, что стимуляторы мускариновых рецепторов, такие как метахолин и окстренеорин, 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 ФП [3, 8]. В этих исследованиях установлено, что препараты III класса, такие как E-4031, MS-551, амбосилид, нибентан и др. угнетают ваготоническую ФП. Для большинства из упомянутых веществ установлено, что их способность предупреждать или устранять ваготоническую ФП связана с блокадой калиевого тока IK_{Ach} , активируемого ацетилхолином через мускариновые рецепторы [5].

Механизм действия кардиоциклида связан с блокадой как быстро активируемого IK_r так и медленно активируемого IK_s компонентов калиевого тока задержанного выпрямления. Эти свойства обуславливают независимость его действия от частоты сердечных сокращений 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 ФП связано с влиянием на IK_{Ach} ток.

ВЫВОДЫ

1. Новый антиаритмический препарат III класса кардиоциклид предупреждает фибрилляцию предсердий, вызванную стимуляцией блуждающего нерва.
2. По данным электрофизиологического исследования, выполненного с помощью программной электрической стимуляции, кардиоциклид сохраняет присущие ему электрофизиологические свойства на фоне длительной стимуляции блуждающего нерва.
3. Особенностью действия кардиоциклида при стимуляции блуждающего нерва является большее увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, чем в нормальных условиях.
4. Обнаруженные свойства кардиоциклида могут иметь большое значение при его применении для лечения предсердных аритмий.

Поддержано РФФИ

ЛИТЕРАТУРА

1. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф., Кищук 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. Fedorov VV., Sharifov OG., Beloshapko GG., Rozenstrauh LV. Effects of a New Class III Antiarrhythmic drug Nibentan in a canine model of Vagally Mediated Atrial Fibrillation // J.of Cardiovascular Pharmacology, 2000, 36, 77-89.
4. Ferrary GU., Salvaty P., Grossoni M., Uktar G. Pharmacological modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. A study with propranolol, metacholine and oxtrenlorine in conscious dogs with a healed myocardium // J.Am. Cell. Cardiol. 1993, 21, 233-90.
5. Mori K., Hara J., Siato T. et al. Antiholinergic effects of class III Antiarrhythmic drugs in guinea pig atrial cells. Different Molecular mechanisms // Circulation, 1995, 91, 2834-43.
6. Nattel S., Lee L., St-Georges D. Effects of novel antiarrhythmic agent azimilide on experimental atrial fibrillation // Cardiovascular Res., 1998, 37, 627-35.
7. 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.
8. Wang J., Bourne GW., Wang Z. et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation // Circulation, 1993, 88, 1030-40.

В НИИ фармакологии РАМН синтезирован оригинальный антиаритмический препарат III класса - кардиоциклид (производное дициклогексиламидов аминокислот). Изучались электрофизиологические эффекты кардиоциклида при стимуляции периферического отрезка правого блуждающего нерва, а также его антиаритмическое действие при ваготонической фибрилляции предсердий. Было установлено, что кардиоциклид - в условиях стимуляции блуждающего нерва полностью сохраняет свои основные электрофизиологические свойства, при этом в данных условиях эффекты кардиоциклида проявляются в большей степени, чем в нормальных. При стимуляции блуждающего нерва сохраняется частотно-независимое действие кардиоциклида. Кардиоциклид предотвращает развитие брадикардии, вызванной стимуляцией блуждающего нерва, при этом проявляет дозо-зависимое действие, а также оказывает антиаритмическое действие при ваготонической фибрилляции предсердий.

