

Оригинальные работы

УДК 615.22:[547.918:582.937].036.8:616.12-008.313-085.842

О ДЕЙСТВИИ СТРОФАНТИНА НА ТРЕПЕТАНИЕ И МЕРЦАНИЕ
ПРЕДСЕРДИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕФИБРИЛЛИРУЮЩЕГО
РАЗРЯДА

Е. Б. Бабский, В. А. Макарычев, В. Н. Орлов

Лаборатория общей и клинической физиологии (зав. — акад. АН УССР Е. Б. Бабский)
Института нормальной и патологической физиологии (дир. — акад. АМН СССР А. М. Чер-
нух) АМН СССР, Москва

Поступила 30/VII 1971 г.

Изучение патогенеза и способов лечения мерцания и трепетания предсердий и возникающей при этом нерегулярности сокращений желудочков (мерцательной аритмии) проводится преимущественно в клинике. Число экспериментальных исследований, посвященных патогенезу и лечению мерцания и трепетания предсердий, относительно невелико. Это объясняется трудностью создания экспериментальных моделей этих состояний, подобных наблюдаемым в клинике.

Недавно в нашей лаборатории Е. Б. Бабским и Л. С. Ульянинским разработан способ получения стойкого и длительного трепетания или мерцания предсердий, сопровождаемых нарушением ритма возбуждений и сокращений желудочков. Оказалось, что после разрушения или повреждения синоатриального узла у собак достаточно на несколько секунд приложить частое электрическое раздражение к предсердиям, чтобы вызвать стойкое их трепетание или мерцание. Этого не наблюдается после электрического раздражения интактного сердца: при неповрежденном синусовом узле возникшее в момент электрической стимуляции трепетание или мерцание быстро прекращается без воздействия на миокард.

Имея возможность использовать новую методику вызова стойкого трепетания или мерцания предсердий, мы решили в эксперименте на собаках изучить влияние на эти состояния одного из наиболее часто применяемых в клинической практике медикаментозных средств — строфантина. При этом мы поставили перед собой две задачи: 1) изучить влияние различных дозировок строфантина на трепетание или мерцание предсердий; 2) установить влияние этого препарата на величину порогового напряжения разряда, дефибриллирующего предсердия.

В работах клиницистов имеются указания на то, что строфантин обладает антиаритмическим действием и способствует переходу тахисистолической формы мерцательной аритмии в брадиаритмическую, а в ряде случаев устраняет эту аритмию (Льюис; Л. И. Фогельсон; А. М. Сигал; И. А. Черногоров; Lowp и Levine; Chung; Mason и соавт.). В эксперименте

на животных действие строфантина на мерцание и трепетание предсердий не изучалось.

В эксперименте на животных не выяснена и вторая поставленная нами задача: как влияет строфантин на эффективность дефибриллирующего предсердия разряда. В ряде экспериментальных исследований показано, что введение строфантина не изменяет пороговой величины разряда, устраняющего фибрилляцию желудочков (В. А. Макарычев; Е. Б. Бабский и соавт.; Л. Б. Лазебник и соавт.).

М а т е р и а л и м е т о д ы

Опыты проведены на 12 собаках весом от 8 до 19 кг. У животных под морфинно-уретановым наркозом в условиях искусственного дыхания производили торакотомию, вскрывали перикард и обнажали сердце. Синоатриальный узел разрушали путем одно- или двукратного передавливания ткани в области устья верхней полой вены зажимом с плоскими браншами. Определяли диастолический порог возбудимости предсердий электрическим стимулом прямоугольной формы длительностью 2 мсек, наносимым через биполярные электроды. Трепетание или мерцание предсердий вызывали электрической стимуляцией их в течение 10—15 сек. (стимулы тех же параметров, напряжение в 2 раза выше диастолического порога, частота 50—100 гц). В результате такого раздражения чаще происходило трепетание, реже — мерцание предсердий.

После того как возникало стойкое трепетание или мерцание предсердий, мы определяли пороговые величины электрического разряда, устранявшего это состояние. Для этого наносили разряды нарастающего напряжения через электроды диаметром 9 см, фиксированные под кожей с обеих сторон грудной клетки собаки. Использовали дефибриллятор ИД-1-ВЭИ. Затем у животных многократно вызывали стойкое трепетание или мерцание предсердий и на его фоне вводили внутривенно различные дозы строфантина К. Прослеживали его действие и измеряли порог дефибриллирующего разряда. Во время опыта определяли диастолический порог возбудимости миокарда предсердий. Все указанные процедуры повторяли несколько раз и изучали эффект нарастающих доз строфантина. Строфантин применялся в дозах 0,015—0,03, 0,05, 0,07—0,08, 0,1—0,15 мг/кг. При выборе дозы строфантина мы исходили из данных Б. М. Федорова, показавшего, что у собак доза 0,08 мг/кг является субтоксической, а 0,1 мг/кг и выше — токсической.

Контроль за деятельностью сердца проводили, регистрируя ЭКГ во II стандартном отведении и электрограмму предсердий с помощью электрода-присоски. Запись производили на чернильнопишущем регистраторе при скорости протяжения ленты 50 и 100 мм/сек.

Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я

Сообщаемые здесь данные получены в опытах на 12 собаках, у которых наблюдали 69 эпизодов трепетания или мерцания предсердий; в 44 случаях измеряли дефибриллирующее предсердия пороговое напряжение разряда.

Как показали результаты опытов, до разрушения синусового узла ни в одном случае при многократных попытках не удавалось вызвать электростимуляцией стойкое трепетание или мерцание предсердий; оно не сохранялось более нескольких секунд.

После разрушения синоатриального узла устанавливался атрио-вентрикулярный ритм (рис. 1, Б). При этом электрическая систола предсердий была равна в среднем $170 \pm 1,8$ мсек, а длительность цикла возбуждения желудочков — $500 \pm 15,9$ мсек (частота в среднем 120 в минуту). Порог возбудимости предсердий в диастолу находился в пределах 0,05—2 в. На этом фоне кратковременная стимуляция предсердий приводила, как правило, к возникновению трепетания предсердий с частотой от 350 до 500 в минуту (рис. 1, В). Иногда трепетание предсердий кратковременно переходило в мерцание с частотой более 600 в минуту. В большинстве случаев трепетания предсердий отмечались неравномерные по длительности цикла желудочковые комплексы. Пределы колебаний желудочкового цикла составили от 160 до 420 мсек. При широкой вариации желудочковых циклов

не отмечалось последовательности в чередовании коротких и длинных циклов. Если не производилось никаких дополнительных вмешательств, можно было наблюдать трепетание и мерцание предсердий в течение нескольких часов.

Средняя величина порогового напряжения дефибриллирующего предсердия составляла в среднем 920 ± 82 в (по данным 22 наблюдений). Аритмии предсердий устранялись разрядом в 100% случаев. После нанесения дефибриллирующего разряда восстанавливался атрио-вентрикулярный ритм (рис. 1, Г), при этом мы не наблюдали эктопических аритмий. Однако при нанесении на сердце разрядов относительно низкого напряжения в 6 случаях возникла фибрилляция желудочков, которая была устранена повторными разрядами более высокого напряжения. Порог дефибрилляции желудочков был равен в среднем 2600 ± 311 в.

Результаты опытов показали, что действие на трепетание или мерцание предсердий строфантина в одних и тех же дозах, введенных однократно или дробно, было одинаковым.

Строфантин в дозе 0,015—0,03 мг/кг вводили 4 собакам. В этой дозе строфантин не вызывал изменений частоты трепетания предсердий и характера распределения интервалов R — R. Однако пороговое напряжение, дефибриллирующее предсердия, снижалось на 250—300 в по сравнению с исходным. Порог возбудимости предсердий в диастолу не изменялся. При этой дозе строфантина всегда удавалось электрическим раздражением повторно вызвать трепетание предсердий. Введение строфантина в дозе 0,05 мг/кг на фоне трепетания предсердий вначале приводило к увеличению частоты трепетания и к удлинению периодов мерцания предсердий (рис. 2, А — Б). Через 6—10 мин. замедлялась частота трепетания (рис. 2, В) и в 3 из 6 случаев оно прекращалось (рис. 2, Г).

Как показывает рис. 2, характер распределения интервалов R — R при трепетании и мерцании предсердий при этой дозе строфантина изменился, увеличилась частота более длинных циклов. После прекращения трепетания предсердий длительность цикла возбуждения желудочков была равна $510 \pm 27,4$ мсек. Электрическая систола предсердий оказалась несколько удлиненной ($182 \pm 9,5$ мсек). Порог возбудимости предсердий не изменялся. Однако при введении строфантина в дозе 0,05 мг/кг не всегда можно было вызвать повторно трепетание или мерцание предсердий. Если это удавалось сделать, то частота трепетания предсердий в среднем составляла 375 в минуту. При этом длительность интервалов R — R была различной, с преобладанием более длительных циклов. Порог дефибриллирующего напряжения был таким же, как при введении стро-

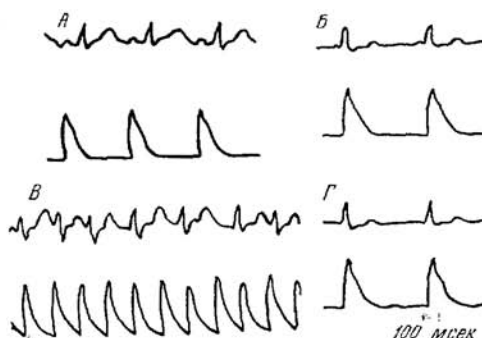


Рис. 1. ЭКГ (верхняя кривая) и электрограммы предсердий (нижняя кривая) у собаки при неповрежденном синоатриальном узле (А), после его разрушения (Б), при искусственно вызванном трепетании предсердий (В), после дефибрилляции предсердий разрядом напряжением 1000 в (Г).

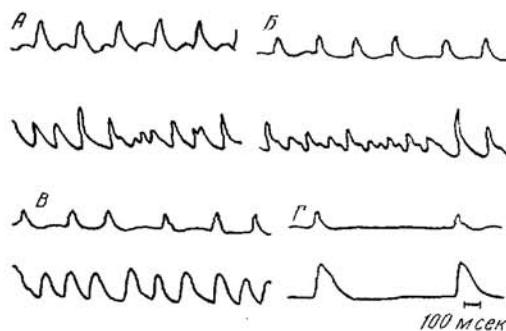


Рис. 2. Действие внутривенного введения строфантина в дозе 0,05 мг/кг на трепетание предсердий.

Сверху — ЭКГ, снизу — электрограммы предсердий.

А — до введения строфантина; Б — через 5 мин. после введения; В — через 9 мин.; Г — через 10 мин.

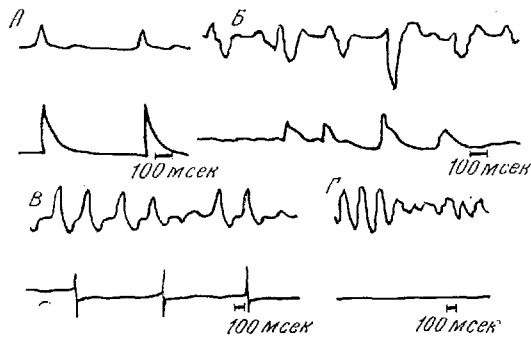


Рис. 3. Эффект внутривенного введения строфантина в токсической дозе. Верхние кривые — ЭКГ, нижние — электрограммы предсердий.

А — атрио-вентрикулярный ритм после прекращения трепетания введением строфантина в дозе 0,05 мг/кг; Б — через 5 мин. после дополнительного введения строфантина в той же дозе (желудочковая экстрасистолия, периодическая работа предсердий); В — через 8 мин. (потеря возбудимости предсердий, которые не отвечают на электрические раздражения, видны артефакты стимула); Г — переход желудочковой тахисистолии в фибрилляцию.

Опыты показали, что введение строфантина в дозе 0,07—0,08 мг/кг через 1—2 мин. устраняло трепетание предсердий и аритмию желудочков. Перед тем как устранялось трепетание предсердий, частота его замедлялась до 270—330 в минуту. После прекращения трепетания электрическая систола предсердий была незначительно удлинена по сравнению с наблюдаемой при дозе строфантина 0,05 мг/кг. При этом порог возбудимости предсердий повышался в 1,2—1,5 раза. Следует отметить, что после введения строфантина в дозе 0,7—0,08 мг/кг ни разу мы не могли повторно вызвать трепетание или мерцание предсердий.

Эффект строфантина в токсической дозировке (0,1—0,15 мг/кг) был прослежен на 8 животных. В течение 5 мин. после введения строфантина в этой дозе постепенно укорачивалась электрическая систола предсердий. Развивалась полная атрио-вентрикулярная блокада и возникал медленный идиовентрикулярный ритм. Затем отмечалась периодическая активность предсердий (рис. 3, Б), после чего полностью прекращалась биоэлектрическая и механическая активность предсердий; они не отвечали на электрический стимул напряжением даже в 50—80 в (рис. 3, В). На этом фоне появлялись политопные желудочковые экстрасистолы, которые переходили в желудочковую тахисистолию. Возбудимость желудочков сохранялась, они отвечали на электрический стимул 0,5—1,5 в. Исходом желудочковой тахисистолии была либо асистолия, либо фибрилляция (рис. 3, Г).

Внутривенное введение атропина (1 мл 0,1 % раствора) не снимало токсических эффектов строфантина и не препятствовало их возникновению.

Обсуждение

Данные наших опытов подтверждают результаты работы Е. Б. Бабского и Л. С. Ульянинского. Автоматия синоатриального узла препятствует возникновению и стойкому поддержанию трепетания или мерцания предсердий у собак. При разрушении синоатриального узла легко вызвать стойкое, длительно сохраняющееся трепетание, а иногда и мерцание предсердий. Этот факт, как нам кажется, следует сопоставить с указаниями Л. И. Фогельсона, James, Nakayama и соавт., Nadeau и соавт., А. Л. Сыркина и соавт., Wellens и соавт. о том, что в патогенезе мерцания и трепетания предсердий имеет значение функциональная слабость синоатриального узла.

фантина в дозе 0,03 мг/кг. Таким образом, введение строфантина в дозах 0,03—0,05 мг/кг снижает дефибриллирующее предсердия напряжение в одинаковой степени — в среднем на 30% по сравнению с исходным ($P < 0,05$). Величина дефибриллирующего предсердия напряжения, по данным 22 наблюдений, была равна 670 ± 66 в. Во всех случаях электрический разряд устранял трепетание или мерцание предсердий. После применения дефибриллирующего разряда восстанавливался атрио-вентрикулярный ритм и не возникало эктопических аритмий; лишь в 3 случаях мы наблюдали фибрилляцию желудочков. Фибрилляция желудочков устранялась разрядами напряжением от 2000 до 3000 в.

Наши опыты свидетельствуют о разной чувствительности к строфантину предсердий и желудочков сердца. Применение строфантина в дозе от 0,03 до 0,05 мг/кг снижает порог дефибрилирующего напряжения предсердий на 30 %. В то же время порог дефибрилляции желудочков не изменяется.

Строфантин в дозе 0,05 мг/кг замедляет частоту трепетания предсердий, способствует прекращению его и затрудняет повторный вызов. В больших дозах (0,07—0,08 мг/кг) этот препарат прекращает трепетание или мерцание предсердий уже через 1—2 мин. после внутривенного введения и не дает возможности вызвать его повторно. При применении строфантина в этой дозе обнаруживаются некоторые признаки токсического его действия: понижение возбудимости предсердий, ухудшение проводимости по ним и замедление атрио-вентрикулярной проводимости. Токсический эффект строфантина отчетливо проявляется в дозе 0,1—0,15 мг/кг и в итоге приводит к полному «молчанию» предсердий. При этом желудочки работают в редком идиовентрикулярном ритме, затем возникает политопная экстрасистолия и желудочковая тахикардия, возбудимость желудочков сохраняется. Последние обстоятельства способствуют возникновению фибрилляции желудочков, о чем свидетельствуют также работы Lown и Levine, Lown и соавт., Chung и др.

Эти факты указывают на различный характер действия строфантина на предсердия и желудочки, о чем также сообщают Scherlag и соавт., Mason и соавт., Ten Eick, Hoffman.

Мы полагаем, что полученные нами данные следует учитывать в клинической практике при правильном подборе дозировок строфантина. Применение данного препарата в терапевтических дозировках показано при наличии мерцания или трепетания предсердий, поскольку он способствует прекращению и препятствует возникновению этих состояний, а также повышает эффективность разряда, дефибрилирующего предсердия.

Применение больших доз строфантина противопоказано ввиду того, что они могут привести к угнетению биоэлектрической и механической активности предсердий и повышению автоматии желудочков, следствием чего является желудочковая тахикардия и фибрилляция.

В ы в о д ы

1. Механическое выключение активности синоатриального узла у собак с последующим кратковременным электрическим раздражением предсердий позволяет вызвать стойкое трепетание или мерцание предсердий.

2. Электрическая дефибрилляция при трансторакальном расположении электродов в 100 % случаев устраняет в эксперименте трепетание или мерцание предсердий; средняя величина порогового дефибрилирующего напряжения равна 920 ± 82 в.

3. Строфантин в дозе 0,05 мг/кг замедляет частоту трепетания, в ряде случаев устраняет его и препятствует его вызову.

4. В дозе 0,07—0,08 мг/кг этот препарат устраняет трепетание и не позволяет повторно его вызвать. При этой дозе снижается возбудимость предсердий и появляются признаки нарушения проводимости.

5. Строфантин в токсических дозах (0,1—0,15 мг/кг) приводит к потере возбудимости предсердий, исчезновению электрической и механической их активности и возникновению тахикардии и фибрилляции желудочков.

6. Пороговое напряжение, дефибрилирующее предсердия, при введении строфантина в небольшой (0,03 мг/кг) или терапевтической дозе (0,05 мг/кг) снижено на 30 % по сравнению с исходным. При этом электрический разряд во всех случаях устраняет трепетание или мерцание предсердий.

ЛИТЕРАТУРА

- Бабский Е. Б., Ульянинский Л. С. Физиол. ж. СССР, 1970, № 12, с. 1772. — Бабский Е. Б., Макарычев В. А., Сыркин А. Л. и др. Кардиология, 1971, № 5, с. 58. — Лазебник Л. Б., Макарычев В. А., Недоступ А. В. и др. Казанск. мед. ж., 1971, № 2, с. 9. — Льюис Т. Физиология и патология сердца. М. — Пб., 1923. — Макарычев В. А. В кн.: Электрическая стимуляция и дефибриляция сердца. Каунас, 1969, с. 66. — Сигал А. М. Наперстянка и ее терапевтическое применение. М., 1956. — Сыркин А. Л., Недоступ А. В., Маевская И. В. Электроимпульсное лечение аритмий сердца в клинике внутренних болезней. М., 1970. — Фогельсон Л. И. Клиническая электрокардиография. М., 1957. — Федоров Б. М. Механизмы нарушения и восстановления сердечной деятельности. М., 1968. — Черногоров И. А. Нарушение ритма сердца. М., 1962. — Chung E. K., Am. Heart J., 1970, v. 79, p. 845. — James T. N., Circulation, 1961, v. 24, p. 761. — Lown B., Levine S., New Engl. J. Med., 1954, v. 250, p. 771. — Lown B., Kleiger R., Williams J., Circulat. Res., 1965, v. 17, p. 519. — Mason D. T., Zeilis R., Lee G. et al. Am. J. Cardiol., 1971, v. 27, p. 546. — Nakayama K., Suzuki Y., Hashimoto K., Tohoku J., exp. Med., 1968, v. 96, p. 333. — Nadeau R. A., Roberge F. A., Billette J., Circulat. Res., 1970, v. 27, p. 129. — Scherlag B. J., Onkar S. et al. Am. Heart J., 1971, v. 81, p. 227. — Ten Eick R. S., Hoffman B. F., Circulat. Res., 1969, v. 25, p. 365. — Wellens H. J., Janse M. J. et al. Brit. Heart J., 1971, v. 33, p. 233. — Whiting R., Lown B., Am. Heart J., 1970, v. 80, p. 210.

THE ACTION OF STROPHANTHIN ON THE AURICULAR FLUTTER AND FIBRILLATION AND THE EFFECTIVENESS OF DEFIBRILLATING ELECTRIC IMPULSES

E. B. Babsky, V. A. Makarychev, V. N. Orlov

Summary

Thoracotomy and exposure of the heart were performed in the experiments on 12 dogs kept under morphine-urethane anesthesia with artificial respiration. Fibrillation or flutter of the atria were produced by their short-term electric stimulation following destruction of the sinoauricular node. A total of 69 episodes of auricular fibrillation or flutter were provoked. The magnitude of the voltage defibrillating the atrium with external disposition of electrodes was determined in 44 instances and the effects of intravenous administration of strophanthin in these arrhythmias were traced. Used in a dose of 0.03 to 0.05 mg/kg strophanthin depressed by 30% the voltage defibrillating the atria. In a number of cases introduction of strophanthin in a dose of 0.05 mg/kg abolished arrhythmia and prevented its recurrence. In a dose of 0.07-0.08 mg/kg strophanthin arrested arrhythmia and precluded its reproduction. Toxic doses of strophanthin (0.1—0.15 mg/kg) depressed the activity of the auricles up to and including the loss by them of electric and mechanical activity and excitability. At the same time the ventricles retained their excitability and showed an increased automatism, this leading to the emergence of ventricular tachysystolia and fibrillation.

УДК 616.127-005.8-06:616-001.36

АРИТМИЧЕСКИЙ КОЛЛАПС (ШОК) ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА¹

И. Е. Ганелина, К. К. Рессер

Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР и специализированное отделение для лечения больных инфарктом миокарда Больницы им. В. И. Ленина, Ленинград

Поступила 7/IX 1971 г.

К коллапсу аритмического типа относится состояние, вызванное у больного инфарктом миокарда падением минутного объема из-за аритмии, характеризующееся глубокой гипотонией и известными симптомами недостаточности периферического кровообращения [2—3].

Аритмический коллапс является одним из самых тяжелых осложнений острого инфаркта, требующих срочного вмешательства для предотвращения

¹ Доклад на коллоквиуме по инфаркту миокарда (Тбилиси, 17—18/VI 1971 г.).