

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

ВЛИЯНИЕ ХИНИДИНА И НОВОКАИНАМИДА НА ТРЕПЕТАНИЕ И МЕРЦАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕФИБРИЛЛИРУЮЩЕГО РАЗРЯДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Лаборатория общей и клинической физиологии (зав.—акад. АН УССР Е. Б. Бабский) Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, Москва

Поступила 10/II 1972 г.

Изучению влияния хинидина и новокаинамида на эффективность электроимпульсной терапии посвящены немногочисленные клинические исследования, результаты их весьма противоречивы. Так, Rossi и Lown [14], Lown [9] считают, что применение хинидина перед электроимпульсной терапией показано, а Resnekov и McDonald [11] пришли к противоположному выводу. Сведений о влиянии новокаинамида на непосредственные результаты электроимпульсной терапии нам найти не удалось. В эксперименте действие этих веществ на трепетание или мерцание предсердий также мало изучено, что объясняется трудностью искусственного воспроизведения этих состояний. Лишь в работах Brown и соавт. [3, 4] имеются данные о влиянии хинидина на экспериментально вызванное трепетание предсердий у собак. Дефибриллирующие предсердия электрические разряды в сочетании с введением хинидина или новокаинамида в эксперименте на животных не исследовались.

Ранее нами была проведена работа, показавшая, что введение строфантина существенно влияет на трепетание и мерцание предсердий в эксперименте и снижает дефибриллирующее предсердия напряжение [2].

В связи с этим нам представлялось важным изучить действие разных доз хинидина и новокаинамида на трепетание и мерцание предсердий и установить влияние этих препаратов на величину порогового напряжения разряда, дефибриллирующего предсердия.

М а т е р и а л и м е т о д ы

Опыты проведены на 14 собаках весом от 10 до 18 кг, находящихся под морфинно-уретановым наркозом. У животных в условиях искусственного дыхания производили торакотомию, вскрывали перикард и обнажали сердце. Для воспроизведения стойкого трепетания или мерцания предсердий мы использовали методику Е. Б. Бабского и Л. С. Ульянинского [1]. Синоатриальный узел разрушали путем одно- или двукратного передавливания ткани в области устья верхней полой вены зажимом с плоскими браншами. Определяли диастолический порог возбудимости предсердий электрическими стимулами прямоугольной формы длительностью 2 мсек, наносимыми через биполярные электроды. Вслед за этим вызывали трепетание или мерцание предсердий 10—15-секундной электрической стимуляцией частотой 50—100 гц, напряжением, в 2 раза превышавшим диастолический порог. В результате такого раздражения чаще происходило трепетание, реже — мерцание предсердий.

После того как возникало трепетание или мерцание, определяли пороговые величины электрического разряда, устранявшего указанные нарушения ритма. 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 в яремную вену хинидин-гидрохлорид в разных дозах (7 животных) или новокаинамид (7 животных). Прослеживали действие медикаментов и измеряли дефибриллирующее напряжение. В ходе опыта определяли диастолический порог возбудимости миокарда предсердий при нормальном ритме. Все эти процедуры повторяли несколько раз и изучали влияние хинидина или новокаинамида в нарастающих дозах. Применяли дозы хинидина 1, 2, 4, 6 и 8 мг/кг, новокаинамида 3, 5, 10, 20, 30 и 40 мг/кг.

Контроль за сердечной деятельностью осуществляли, регистрируя ЭКГ во II стандартном отведении и электрограмму предсердий с помощью электродов-присосок. Запись производили на чернильнопишущем регистраторе при скорости протяжки ленты 100 мм/сек.

Результаты исследования

В опытах на 7 собаках, которым внутривенно вводили хинидин, наблюдали 62 эпизода трепетания или мерцания предсердий и в 52 случаях измеряли дефибриллирующее предсердия пороговое напряжение; в опытах на 7 других собаках, которым вводили новокаинамид, было 63 эпизода трепетания или мерцания предсердий и в 50 случаях измеряли дефибриллирующее напряжение разряда.

Как показали результаты исследования, до разрушения синусового узла стойкого трепетания или мерцания предсердий вызвать не удавалось.

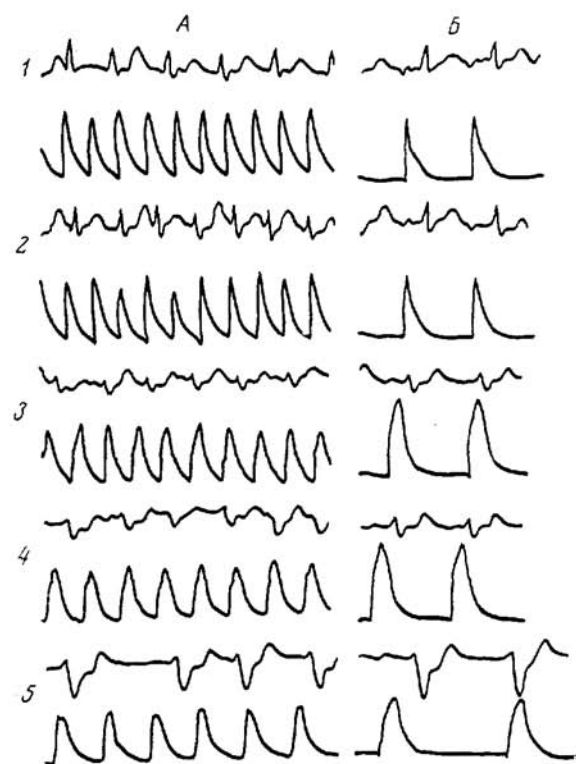


Рис. 1. Влияние введения различных доз хинидина на биоэлектрическую активность предсердий и желудочков при трепетании предсердий (A_{1-5}) и после дефибрилляции (B_{1-5}).

1 — до введения хинидина, дефибрилляция достигалась напряжением разряда 900 в; 2 — после введения хинидина в дозе 1 мг/кг; 1000 в; 3 — после введения 2 мг/кг; 1100 в; 4 — после введения 4 мг/кг; 1200 в; 5 — после введения 6 мг/кг; 1400 в. Верхняя кривая — электрокардиограммы; нижняя кривая — электрограммы предсердий. Данные одного опыта на собаке весом 18 кг.

зы хинидина замедлялась частота трепетания (удлинялся его цикл), а после его прекращения удлинялась электрическая систола предсердий, повышались порог возбудимости и порог дефибриллирующего напряжения разряда. В качестве иллюстрации приводим записи ЭКГ и электрограммы предсердий во время трепетания предсердий и после его устранения разрядом при введении различных доз хинидина собаке весом 18 кг (рис. 1). Средние величины ($M \pm m$) изучаемых нами электрофизиологических параметров в зависимости от дозы хинидина представлены на рис. 2.

Частичное или полное выключение активности синоатриального узла позволяло вызывать эти состояния кратковременной электростимуляцией предсердий. Как правило, наблюдалось трепетание предсердий с частотой от 350 до 500 в минуту. При этом монофазные потенциалы предсердий следовали друг за другом через одинаковые интервалы (цикл трепетания), равные 120—170 мсек. Реже наблюдалась фибрилляция предсердий, характеризовавшаяся наличием нерегулярных по форме и амплитуде потенциалов предсердий с частотой более 600 в минуту. При мерцании и трепетании предсердий, как правило, отмечалась нерегулярность сокращений желудочков. Трепетание или мерцание предсердий без дополнительных вмешательств могло продолжаться в течение неограниченного времени.

Эффекты внутривенного введения хинидина в одних и тех же дозах, применяемых дробно или однократно, оказались одинаковыми. При этом действие препарата было длительным.

При анализе результатов опытов было установлено, что с увеличением до-

Хинидин в дозе 1 мг/кг несущественно изменял изучаемые электрофизиологические параметры. В дозе 2 мг/кг он вызывал расширение комплекса QRS и увеличение порога напряжения, дефибриллирующего предсердия, на 34% ($P < 0,01$); в меньшей степени изменялись цикл трепетания и электрическая систола предсердий. При этом диастолический порог возбудимости предсердий, который в исходном состоянии был равен 0,5—2,5 в, при введении хинидина в дозе 1 мг/кг несколько повышался и достигал 2—2,5 в. Доза хинидина 2 мг/кг не прекращала трепетания предсердий и позволяла после дефибрилляции повторно вызывать его. Терапевтической дозой хинидина для собак оказались 4 мг/кг. При введении этой дозы на фоне трепетания предсердий в 2 из 4 случаев трепетание прекращалось. Однако его можно было вызвать повторно. Все изучаемые электрофизиологические характеристики достоверно изменялись по сравнению с исходными: пороговое дефибриллирующее напряжение увеличивалось на 36%, а порог возбудимости повышался в 2—3 раза ($P < 0,01$).

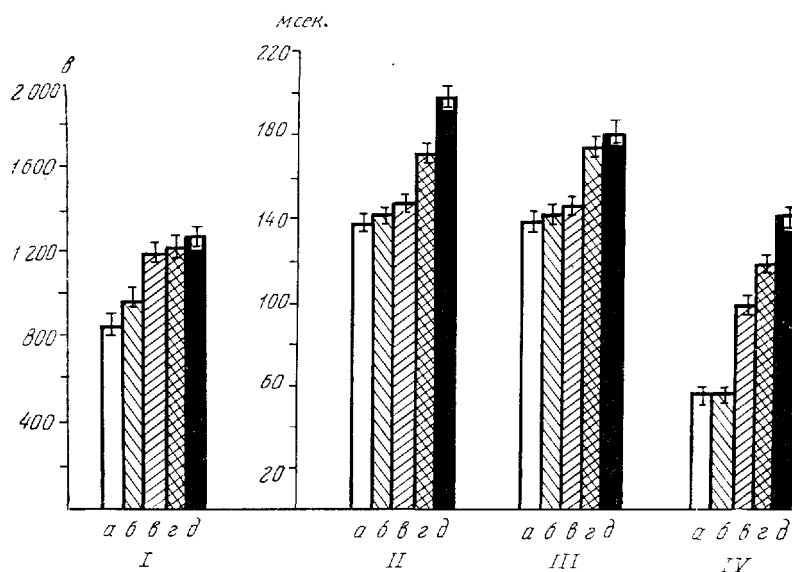


Рис. 2. Влияние хинидина на величину напряжения дефибриллирующего предсердия (I), на длительность цикла трепетания предсердий (II), электрической систолы предсердий (III) и комплекса QRS (IV).

а — исходные данные. Дозы хинидина: б — 1 мг/кг; в — 2 мг/кг; г — 4 мг/кг и д — 6 мг/кг.

Хинидин в дозе 6 мг/кг значительно удлинял цикл трепетания и, следовательно, уменьшал частоту трепетания предсердий. В половине случаев при введении хинидина в этой дозе на фоне трепетания предсердий последнее прекращалось и наблюдалась в течение нескольких минут асистолия. Повторный вызов трепетания был затруднен. Порог дефибрилляции предсердий возрастал в среднем на 47%. Возбудимость предсердий сохранялась, но порог ее также увеличивался, находясь в пределах 6—14 в.

Токсический эффект хинидина всегда наблюдался при введении его в дозе 8 мг/кг и в ряде случаев проявлялся в полной асистолии сердца, иногда отсутствии активности только предсердий и резком нарушении внутрижелудочковой проводимости; часто отмечалась полная атрио-вентрикулярная блокада. Следует отметить, что предсердия при этом отвечали на электрические раздражения при напряжении лишь 8—18 в.

Если трепетание предсердий на фоне введения хинидина сохранялось, то в 100% случаев его удавалось устранить разрядами дефибриллятора повышенного напряжения. Однако в 6 из 85 случаев электрические разряды

приводили к возникновению фибрилляции желудочков сердца, которая устранялась повторными разрядами напряжением 2—3 кв.

Новокаинамид в отличие от хинидина обладает кратковременным действием и небольшим кумулятивным эффектом.

Действие его проявляется непосредственно после внутривенного введения и постепенно ослабевает вплоть до полного исчезновения эффекта и возвращения всех исследуемых электрофизиологических параметров к исходному уровню.

Данные о продолжительности действия новокаинамида представлены в таблице.

Изменения средних величин этих параметров под влиянием новокаинамида при максимальном эффекте разных доз его представлены на рис. 3.

Продолжительность действия
новокаинамида в зависимости от дозы

Доза новокаи- намида (в мг/кг)	3	5	10	20	30	40
Продолжи- тель- ность действия (в мин.)	Не дей- ству- ет	5—8	10—15	16—20	25—30	40—60

Принципиальным отличием действия новокаинамида от хинидина являются снижение порогового дефибриллирующего предсердия напряжения и отсутствие существенных изменений возбудимости предсердий, а также некоторая трудность повторного вызова трепетания предсердий на высоте действия препарата.

При эффективной дозе новокаинамида значительно больше, чем под влиянием хинидина, замедляется частота трепетания предсердий (удлиняется его цикл); в то же время электрическая систола предсердий и продолжительность комплекса *QRS* удлинились не столь существенно.

Введение новокаинамида в дозе 3 мг/кг не оказывало действия. Доза 5 мг/кг достоверно снижала порог дефибрилляции предсердий в среднем на 28%, замедляла частоту трепетания на 26%, удлиняла электрическую систолу на 12% ($P < 0,01$). При введении препарата в этой же дозе ни в одном случае трепетание не прекращалось.

Новокаинамид в терапевтической дозе (10 и 20 мг/кг) в 6 из 10 введений прекращал трепетание предсердий. Однако в этих дозах препарат существенно изменял электрическую систолу предсердий, порог дефибриллирующего напряжения и длительность комплекса *QRS* по сравнению с дозой 5 мг/кг. В то же время длительность цикла трепетания предсердий продолжала достоверно увеличиваться ($P < 0,05$). Порог дефибриллирующего напряжения, снизившийся под влиянием новокаинамида, постепенно повышался и через 10—20 мин. возвращался к исходной величине. Это коррелировало с постепенным восстановлением частоты трепетания и электрической систолы предсердий. При повторном введении препарата в одних и тех же дозах наблюдались идентичные по динамике и величине эффекты. Диастолический порог возбудимости предсердий при введении доз от 3 до 20 мг/кг не менялся по сравнению с исходным и находился в пределах 0,2—4 в.

При введении новокаинамида в дозах 30 и 40 мг/кг в 3 из 5 введений трепетание предсердий сразу прекращалось и возникала их асистолия. В течение 15—20 мин. мы могли наблюдать полную блокаду проведения, идиовентрикулярный ритм, иногда молчание предсердий. По мере исчезновения этих явлений, через 15—30 мин. после введения новокаинамида, вновь удавалось вызвать трепетание предсердий, порог возбудимости предсердий составлял 1—2 в. Порог дефибрилляции предсердий при этом оказывался также сниженным.

При нанесении 94 разрядов на фоне действия новокаинамида ни в одном случае не возникло фибрилляции желудочков, несмотря на применение

разрядов низкого напряжения. По окончании действия препарата при нанесении разрядов даже более высокого напряжения фибрилляция желудочков возникла в 4 случаях.

Обсуждение

Согласно нашим данным, минимальная доза хинидина, достоверно оказывающая действие на трепетание или мерцание предсердий, была равна 2 мг/кг, четкий эффект наблюдался при дозе 4 мг/кг, токсический — при дозе 6—8 мг/кг. Для новокаинамида такие дозировки были равны соответственно 5, 10—20 и 30—40 мг/кг. Таким образом, действие хинидина на трепетание или мерцание предсердий проявлялось при введении доз, в 2¹/₂—5 раз меньших по сравнению с дозами новокаинамида. Хинидин дей-

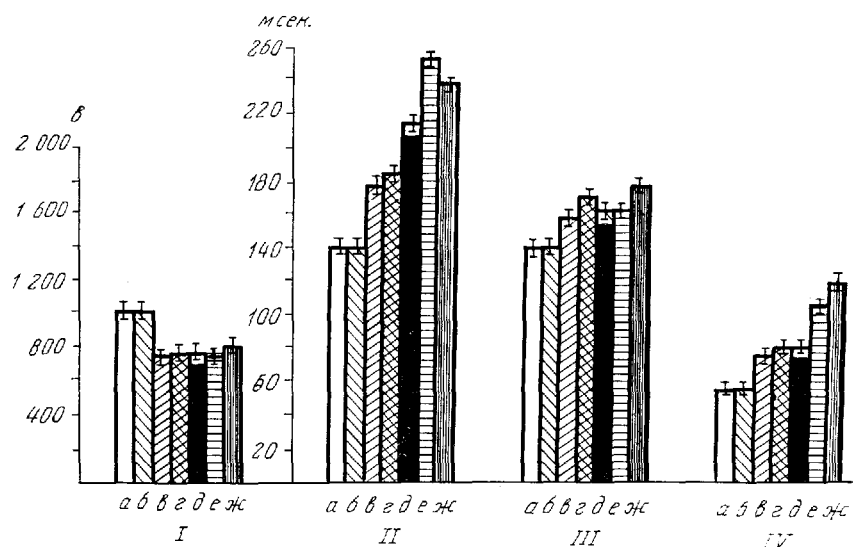


Рис. 3. Влияние новокаинамида на величину напряжения дефибрилирующего предсердия (I), на длительность цикла трепетания предсердия (II), электрической систолы предсердий (III) и комплекса QRS (IV).

а — исходные данные. Дозы новокаинамида: б — 1—3 мг/кг; в — 5 мг/кг; г — 10 мг/кг; д — 20 мг/кг. Величины электрофизиологических параметров получены при максимальном эффекте каждой дозы новокаинамида. Исключением являются величины при дозах 30 и 40 мг/кг, которые были определены соответственно через 15 и 30 мин. после введения, поскольку на этих дозах раньше нельзя вызвать трепетания предсердий.

ствовал длительно и обладал кумулятивным эффектом. Новокаинамид в терапевтических дозах оказывал действие в течение 10—20 мин. Установленные нами факты согласуются с результатами клинических и экспериментальных исследований других авторов [3, 5, 13, 16, 17]. Опыты показали, что оба препарата замедляют частоту трепетания предсердий, удлиняют электрическую систолу и в терапевтических дозах в ряде случаев устраняют аритмию. Эти явления находят объяснение в хорошо известных свойствах исследованных препаратов удлинять рефрактерный период предсердий и замедлять скорость проведения возбуждений [3, 5, 6—8, 10, 15].

Замедление частоты трепетания предсердий, его прекращение и затруднение повторного вызова чаще наблюдались при действии терапевтических доз новокаинамида, чем хинидина. При этом оказалось, что новокаинамид облегчает дефибрилляцию предсердий, достоверно снижает пороговое дефибриллирующее напряжение в среднем на 28% ($P < 0,01$). Все эффекты новокаинамида достигают максимума в первые минуты после его введения и постепенно ослабевают. Мы не обнаружили существенного из-

менения диастолического порога возбудимости предсердий при введении новокаинамида в дозе 10—20 мг/кг.

В отличие от новокаинамида хинидин длительно и постоянно повышает порог дефибрилляции предсердий (при дозе 4 мг/кг на 36%; $P < 0,01$). Это коррелировало с повышением порога возбудимости предсердий в диастолу, который при дозе 4 мг/кг возрастал в 2 раза по сравнению с исходным. Такое же повышение порога возбудимости предсердий при этой дозе хинидина отмечала Brown [3].

Касаясь проблемы применения электрического разряда на фоне действия исследуемых медикаментов, необходимо отметить, что при введении новокаинамида разряды низкого напряжения не приводят к возникновению фибрилляции желудочков. Хинидин же не препятствует возникновению этого грозного осложнения даже при применении разрядов более высокого напряжения. Это согласуется с результатами исследования других авторов, показавших возможность предупреждения фибрилляции желудочков при применении новокаинамида [15, 18].

Токсические эффекты хинидина и новокаинамида близки — они вызывают резкие нарушения проводимости и возбудимости сердца вплоть до асистолии. Однако при введении хинидина эти явления более выражены и трудно обратимы.

На основании нашего материала мы пришли к заключению о нецелесообразности применения хинидина перед электроимпульсной терапией, так как он повышает порог дефибриллирующего предсердия напряжения и не препятствует возникновению фибрилляции желудочков после разряда. Напротив, мы считаем показанным применение новокаинамида непосредственно перед электроимпульсной терапией, поскольку он снижает дефибриллирующее предсердия напряжение и в первые минуты действия препятствует возникновению фибрилляции желудочков. При этом, однако, надо помнить, что эффект новокаинамида при трепетании и мерцании предсердий весьма кратковремен.

В ы в о д ы

1. Терапевтическая доза хинидина при экспериментально вызванном трепетании или мерцании предсердий у собак составляет 4 мг/кг; токсические эффекты отмечаются при введении доз 6—8 мг/кг.

2. Терапевтическая доза новокаинамида при этих же состояниях составляет 10—20 мг/кг; токсические эффекты наблюдаются при введении доз 30—40 мг/кг.

3. Оба эти препарата при внутривенном введении в терапевтических дозах замедляют частоту трепетания предсердий, удлиняют электрическую систолу предсердий и в ряде случаев прекращают трепетание. Однако хинидин действует длительно, а новокаинамид — в течение 10—20 мин. Диастолический порог возбудимости при хинидине увеличивается, при новокаинамиде не изменяется.

4. Дефибриллирующее предсердия напряжение разряда при введении хинидина увеличивается, при введении новокаинамида снижается. Нанесение разрядов низкого напряжения на высоте действия новокаинамида в отличие от хинидина не приводит к возникновению фибрилляции желудочков.

5. Токсические эффекты хинидина и новокаинамида проявляются в нарушении возбудимости и проводимости сердца и даже в асистолии. Такие явления возникают при введении значительно больших доз новокаинамида и быстрее обратимы, чем при введении хинидина.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бабский Е. Б., Ульяновский Л. С. Физиол. ж. СССР, 1970, № 12, с. 1772. — 2. Бабский Е. Б., Макарычев В. А., Орлов В. И. Кардиология, 1972, № 6, с. 11. — 3. Brown B., Circulation, 1952, v. 5, p. 864. —

4. Brown B., Acheson G. *Ibid.*, 1952, v. 6, p. 529. — 5. Conn H. В кн.: S. A. Brill. (Ed.), *The Myocardial Cell*. Philadelphia, 1966, p. 269. — 6. Druri A., Illiesch C. *Brit. med. J.*, 1921, v. 2, p. 511. — 7. Hoffman B. В кн.: S. A. Brill (Ed.), *The Myocardial Cell*. Philadelphia, 1966, p. 261. — 8. Lewis T., Druri A., Illiesch C. et al. *Heart*, 1921, v. 9, p. 55. — 9. Lown B., *Brit. Heart J.*, 1967, v. 29, p. 469. — 10. Pamintuan J., Dreifus L., Watanabe J., *Am. J. Cardiol.*, 1970, v. 26, p. 512. — 11. Resnekov L., McDonald L., *Brit. Heart J.*, 1968, v. 30, p. 786. — 12. Resnekov L., *Am. Heart J.*, 1970, v. 79, p. 581. — 13. Resnekov L., Gibson D., Walch S. et al. *Brit. Heart J.*, 1971, v. 33, p. 220. — 14. Rossi M., Lown B., *Am. J. Cardiol.*, 1967, v. 19, p. 234. — 15. Rosen M., Gelband H., *Am. Heart J.*, 1971, v. 81, p. 428. — 16. Schäffer A., *Ibid.*, 1951, v. 42, p. 597. — 17. Schwartz M., Webb N. et al. *Am. J. Cardiol.*, 1970, v. 26, p. 520. — 18. Weiss A., Moschos C., *Am. Heart J.*, 1971, v. 81, p. 503.

THE INFLUENCE OF QUINIDINE AND NOVOCAINAMIDE ON ATRIAL FLUTTER AND FIBRILLATION AND EFFICACY OF A DEFIBRILLATING DISCHARGE IN EXPERIMENT

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

Summary

Atrial flutter and fibrillation were provoked by a short high frequency electric stimulation of the auricles after mechanical destruction of the sino-atrial node in 14 anaesthetized dogs following thoracotomy and denudation of the heart. Potential defibrillating the auricles with electrodes placed on the chest wall was measured. Influence of varying intravenous doses of quinidine and novocainamide on these arrhythmias was studied. Therapeutic and toxic doses for quinidine were found to be 4 and 6—8 mg/kg respectively, for novocainamide 10—20 and 30—40 mg/kg respectively. Novocainamide is shortacting, in contradistinction to quinidine its effect is entirely reversible. In therapeutic doses quinidine depresses excitability of the auricles and increases the threshold of potential defibrillating them. Novocainamide decreases the threshold of the defibrillating potential; excitability of the auricles remains unchanged. Administration of novocainamide prevents ventricular fibrillation following the discharge, quinidine possesses no such property. Toxic effects of quinidine and novocainamide are manifested by marked upset of impulse conduction of the heart.

УДК 616.12-008.318-085.22

В. Л. Доцицин, Т. Н. Головина, Т. Н. Осипова

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРИТМИЙ СЕРДЦА РИТМОДАНом (дизопирамидом)

Кафедра госпитальной терапии (зав.—акад. АМН СССР проф. П. Е. Лукомский) II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова

Поступила 2/XI 1972 г

В настоящее время в клинической практике стал применяться новый антиаритмический препарат — ритмодан (дизопирамид), выпущенный французской фирмой «Roussel». По химическому строению он представляет собой γ -дизопропиламино- α -фенил- α -(2-пиридил)-бутирамид. В экспериментах на животных дизопирамид устранял аритмии, вызываемые различными химическими агентами, а также электрическим током и перевязкой коронарной артерии [6, 14].

Первая клиническая работа об эффективности ритмодана у больных с аритмиями сердца была опубликована в 1963 г. [13]. Однако более широкое изучение этого препарата было предпринято лишь в конце 60-х годов, когда за рубежом появились работы о применении его для лечения и предупреждения нарушений ритма сердца [1—5, 7—12, 15—17]. В отечественной литературе имеются лишь единичные сообщения о применении дизопирамида, основанные на небольшом числе наблюдений.