

УДК 612.172.2.08:615.22.03

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ
АНИЛОКАИНА И ЛИДОКАИНА ПРИ
НЕЙРОГЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ**

Шейх-Заде Юрий Решадович - д. м. н., профессор
*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Богус Саида Казбековна - к. м. н.
*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Галенко-Ярошевский Павел Александрович - д. м.
н., профессор
*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

В условиях нейрогенной фибрилляции предсердий у кошек обнаружено антиаритмическое действие анилокаина, в большей степени обусловленное его ваголитическим, а не кардиотропным влиянием. Анилокаин имеет существенное преимущество по сравнению с лидокаином в выраженности и продолжительности антиаритмического эффекта

Ключевые слова: АНИЛОКАИН, ЛИДОКАИН,
НЕЙРОГЕННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ
ПРЕДСЕРДИЙ, АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ.

UDC 612.172.2.08:615.22.03

**COMPARISON OF ANTI-ARRHYTHMIC
EFFECT OF ANILOCAIN AND LIDOCAIN IN
NEUROGENOUS ATRIAL FIBRILLATION.**

Sheikh-Zade Yurii Reshadovich, MD, Ph.D.(Med)
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Bogus Saida Kazbekovna, MD, Dr.Sc.(Med)
*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

Galenko-Yroshevsky Pavel Aleksandrovich, MD,
Ph.D.(Med)
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Neurogenous atrial fibrillation. In cats has revealed the anti-arrhythmic effect of anilocain. It was more vagolytic than cardiotropic one. Anilocain has evident advantage combined with lidocain in duration and extent of anti-arrhythmic effect.

Keywords: ANILOCAIN, LIDOCAIN,
NEUROGENOUS ATRIAL FIBRILLATION,
ANTIARRHYTHMIC EFFECT.

Анилокаин (2-броманилид-3-диэтиламинопропановой кислоты гидрохлорид) является местным анестетиком амидной группы, синтезированным в Пермской государственной фармацевтической академии и рекомендованным Фармакологическим комитетом МЗ РФ к применению в медицинской практике [1]. По сравнению с лидокаином анилокаин обладает не только в 1,5 раза меньшей острой токсичностью, но и более выраженной местно-анестезирующей активностью [2].

Хорошо известно, что местно-анестезирующие средства способны оказывать на сердце антиаритмический эффект, в основе которого лежит не только угнетение быстрого натриевого тока в кардиомиоцитах [3, 4], но и выключение рефлекторных механизмов аритмогенного влияния вегетативной нервной системы [5]. Согласно этому подходу глубокое и

продолжительное анестезирующее действие позволяет предполагать наличие высокой антиаритмической активности анилокаина.

С учетом вышеизложенного целью настоящей работы явилось исследование антиаритмического влияния анилокаина на нейрогенную фибрилляцию предсердий (НФП), а также сопоставление его эффективности с лидокаином.

Методика исследования. Исследование проводилось на 25 искусственно вентилируемых кошках обоего пола массой 3,0 - 4,0 кг, находившихся под хлоралозо-нембуталовым наркозом (75+15 мг/кг внутривенно) в условиях автоматического поддержания температуры тела на уровне 37° С. Через яремную и бедренную вены животным вводили в правое предсердие 2 биполярных платиновых зонда, один из которых служил для раздражения миокарда, а другой - для регистрации внутрипредсердной ЭКГ.

Для получения НФП [6, 7] на эндокард правого предсердия наносили 2 электрических импульса (5 мс, 4 порога) с интервалом 40 мс на фоне ритмичной стимуляции шейного отдела правого блуждающего нерва (БН) (2 мс, 40 Гц, 6 порогов), осуществляемой от универсального стимулятора ЭСУ-2 (Россия). Запись внутрипредсердной ЭКГ производили с помощью кардиоинтервалометра на самописце НЗ38-2 (Россия), а визуальный контроль событий - с помощью 8-канального индикатора ИМ-789 (Литва).

Анилокаин вводили внутривенно в дозе 5,0 (n=10) и 3,5 (n=5) мг/кг, лидокаин - в дозе 3,5 мг/кг (n=10). В начале эксперимента, а также через 5, 30, 60 и 120 минут после введения вещества определяли интервалы Р-Р и Р-Q ЭКГ, порог возбуждения и эффективный рефрактерный период предсердий, время синоатриального проведения возбуждения [8], порог возбуждения БН и компоненты его хронотропного эффекта (ХЭ) [9], длительность НФП. Синхронизирующий компонент хронотропного влияния БН оценивали по скачкообразному удлинению текущего

интервала Р-Р при нанесении на нерв 3 электрических импульсов (2 мс, 6 порогов, 40 Гц) синхронно с зубцом Р ЭКГ. Выраженность тонического компонента ХЭ БН определяли по максимальному приросту предсердного цикла после исчезновения синхронизирующего компонента.

Полученные результаты обрабатывали статистически с определением средней арифметической (М), стандартной ошибки ($\pm m$) и показателя достоверности различий (р) [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Исходные параметры деятельности сердца, а также динамика ваго- и кардиотропного действия анилокаина представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Влияние анилокаина (5,0 мг/кг) на физиологические свойства предсердий, хронотропный эффект блуждающего нерва и длительность нейрогенной фибрилляции предсердий у кошек (n=10, М \pm m)

Изучаемые показатели	Исходные значения (100%)	Динамика показателей во времени (мин) после введения вещества			
		5	30	60	120
Интервал Р-Р ЭКГ, мс	350 \pm 5	433 \pm 13 (123)*	367 \pm 12 (105)	357 \pm 7 (102)	351 \pm 5 (100)
Порог раздражения миокарда, мВ	430 \pm 30	620 \pm 50 (144)*	510 \pm 38 (119)*	460 \pm 20 (107)	460 \pm 30 (107)
Эффективный рефрактерный период миокарда, мс	133 \pm 5	156 \pm 5 (117)*	146 \pm 7 (110)*	139 \pm 5 (105)*	134 \pm 5 (101)
Время синоатриального проведения возбуждения, мс	23 \pm 1	30 \pm 3 (130)*	26 \pm 1 (108)*	25 \pm 1 (104)	23 \pm 1 (100)
Интервал Р-Q ЭКГ, мс	75 \pm 2	82 \pm 2 (109)*	77 \pm 2 (103)*	78 \pm 3 (104)	75 \pm 2 (100)
Порог раздражения БН, мВ	380 \pm 40	540 \pm 46 (142)*	430 \pm 60 (113)*	370 \pm 39 (97)	380 \pm 40 (100)
Синхронизирующий компонент ХЭ БН, мс	244 \pm 22	37 \pm 15 (15)*	108 \pm 14 (44)*	213 \pm 17 (87)*	241 \pm 21 (99)
Тонический компонент ХЭ БН, мс	84 \pm 7	11 \pm 4 (13)*	37 \pm 4 (44)*	70 \pm 4 (83)*	79 \pm 7 (94)
Длительность НФП, с	164 \pm 16	8 \pm 6 (5)*	68 \pm 7 (41)*	141 \pm 11 (86)*	162 \pm 16 (99)

Примечания: в скобках - значения в процентах относительно исходного уровня; * - р<0,05 по сравнению с исходными данными.

Сразу после поступления анестетика в кровь отмечено резкое снижение продолжительности НФП при одновременном подавлении параметров автоматии, возбудимости и проводимости миокарда. Через 5 минут после введения в 5 эксперимента продолжительность НФП достигала даже нулевого уровня. Через 1 час почти все показатели кардиотропного влияния восстанавливались, за исключением незначительного удлинения эффективного рефрактерного периода миокарда предсердий, тогда как выраженность НФП продолжала оставаться сниженной по сравнению с исходным уровнем. На всех этапах эксперимента антиаритмический эффект анилокаина был четко сопряжен с нейротропным влиянием, проявлявшимся угнетением обоих компонентов ХЭ БН, особенно резко выраженным через 5 минут после инфузии вещества (рисунок 1).

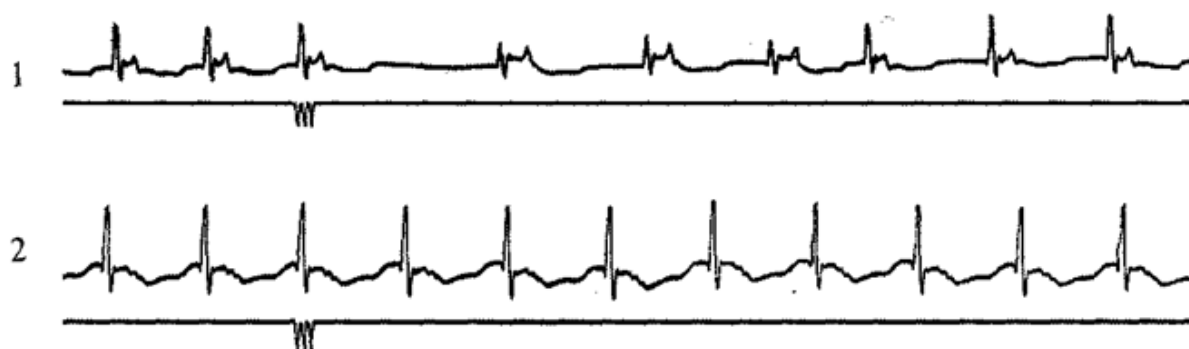


Рисунок 1- Ваголитическое действие анилокаина. На каждом фрагменте сверху вниз показаны внутрипредсердная ЭКГ, отметка раздражения БН (2 мс, 40 Гц, 6 порогов, 3 импульса в залпе), 1 - исходный ХЭ БН, 2 - ХЭ БН через 5 минут после введения анилокаина в дозе 5,0 мг/кг. Калибровка: 1 мВ; 0,5 с.

Анализируя полученные результаты, следует отметить высокую противофибрилляторную эффективность анилокаина, ключевую роль в которой играет холиноблокирующее влияние анестетика на нервный аппарат сердца. Обращает внимание отчетливая корреляция динамики антиаритмического эффекта с ваголитическим действием анилокаина, поскольку постепенное восстановление резко сниженных компонентов

вагусного ХЭ сопровождалось неизменным увеличением длительности НФП.

В следующих сериях экспериментов проводилась сравнительная оценка антиаритмического влияния анилокаина и лидокаина в дозе 3,5 мг/кг. Исходные параметры физиологических свойств миокарда, хронотропного влияния БН и продолжительности аритмии недостоверно отличались в обеих группах, поэтому для большей наглядности показатели функционального состояния сердца и длительности НФП представлены в процентах по отношению к фоновому уровню в каждой серии опытов, принимаемому за 100% (табл. 2).

Таблица 2 - Влияние анилокаина (n=5) и лидокаина (n=10) в дозах 3,5 мг/кг на функциональное состояние сердца и длительность нейрогенной фибрилляции предсердий (M±m)

Изучаемые показатели	Анестетик	Динамика показателей после введения анестетиков (мин)			
		5	30	60	120
Интервал P-P ЭКГ, %	Анилокаин	129±10*	111±4*	102±1	101±1
	Лидокаин	112±5*	105±5*	102±4	102±7
Порог раздражения миокарда, %	Анилокаин	155±22*	105±13	102±12	110±15
	Лидокаин	176±16*	115±15*	110±10	105±10
Эффективный рефрактерный период миокарда, %	Анилокаин	125±11*	103±4	101±4	100±5
	Лидокаин	116±7*	107±5*	106±6*	103±7
Время синоатриального проведения возбуждения, %	Анилокаин	125±5*	110±5*	105±4	100±2
	Лидокаин	117±4*	112±4*	113±9*	109±9
Интервал P-Q ЭКГ, %	Анилокаин	112±3*	107±1*	101±3	101±3
	Лидокаин	111±4*	109±4*	102±3	101±3
Порог раздражения БН, %	Анилокаин	152±12*	103±10	99±9	100±10
	Лидокаин	117±3*x	110±3	114±3	107±7
Синхронизирующий компонент ХЭ БН, %	Анилокаин	15±2*	62±11*	85±11*	99±10
	Лидокаин	59±11*x	76±14	83±16	80±18
Тонический компонент ХЭ БН, %	Анилокаин	14±2*	76±17*	80±20*	101±18
	Лидокаин	61±9*x	82±14	83±17	90±22
Длительность НФП, %	Анилокаин	3±1*	65±16*	85±25*	97±7
	Лидокаин	11±4*x	62±15	74±13	93±31

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с исходными данными (100%); x – p < 0,05 по сравнению с анилокаином.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что в условиях НФП анилокаин существенно превосходит антиаритмическую

активность лидокаина в течение 5 минут после введения веществ. На этом этапе исследования аналогичная динамика наблюдалась и в отношении холиноблокирующего влияния, сыгравшего ключевую роль в преимуществе антиаритмического эффекта анилокаина.

Сопоставляя временную динамику показателей функционального состояния сердца, следует признать более продолжительное кардиотропное влияние лидокаина. Антиаритмический эффект анилокаина по сравнению с лидокаином оказался более пролонгированным, сохраняясь в течение часа, в то время как противофибрилляторное и холиноблокирующее влияние лидокаина уже через полчаса после инфузии носило недостоверный характер.

Таким образом, полученные результаты не только подтверждают предположение о высокой антиаритмической активности анилокаина, но и хорошо согласуются с выдвинутой нами гипотезой [9], согласно которой реализация терапевтических свойств антиаритмиков осуществляется через блокирование нервного аппарата миокарда, дисфункция которого является первопричиной естественных тахиаритмий сердца.

Литература

1. *Паниуркин В. И., Анилокаин.* Состояние и перспективы внедрения // Фармобозрение. - 2000. - № 15-16. - С. 35-36.
2. *Паниуркин В. И., Алексеева И. В.* Анилокаин, поиск, свойства. Начальный опыт применения лекарственных форм в медицинской практике. - Пермь: ГОУ ВПО «ПГФА Росздрава», 2006. - 174 с.
3. *Метелица В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - М.: Медпрактика, 1996.-784 с.
4. *Фогорос Р. Н.* Антиаритмические средства: Пер. с англ. -М. - СПб: БИНОМ-Невский Диалект, 1999. - 190 с.
5. *Шейх-Заде Ю. Р., Галенко-Ярошевский П.А., Вислобокова А. И.* и др. Влияние этацизина и этмозина на трансмембранные ионные токи в нейронах брюхоного моллюска *Lymnaea stagnalis* // Бюл. exper. биол. и мед. -2001. - Приложение 2. -С. 106-108.
6. *Каверина Н. В., Бердяев С. Ю., Кищук Е. П., Пасхина О. Е.* Экспериментальное изучение новых антиаритмических средств // Вестник фармакологического комитета. - 1998. - № 2. - С. 11-18.
7. *Шейх-Заде Ю. Р., Чередник И. Л.* Методика получения ней-рогенной фибрилляции предсердий у теплокровных животных // Вестник аритмологии. - 1998. - № 8. - С. 121.
8. *Strauss H. G., Bigger J. T., Saroff A. L, Giardina E.-Y. V.* Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction // Circulation. - 1976. - Vol. 53, № 5. -P. 763-776.
9. *Шейх-Заде Ю. Р., Чередник И. Л.* Компоненты отрицательного хронотропного влияния блуждающего нерва на сердце и способ их определения // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. - 1996. -Т. 82. № 10.-С. 58-63.
10. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. -М.: Практика, 1998. - 459 с.
11. *Шейх-Заде Ю. Р., Чередник И. Л., Галенко-Ярошевский П. А.* Значение нейротропного компонента в терапевтическом действии антиаритмических средств // Бюл. exper. биол. и мед. -1999.-Т. 127. №3.-С. 353-356.