

Влияние пиромекаина и новокаинамида на эффективность наружной дефибрилляции желудочков сердца у собак¹

В.А. ВОСТРИКОВ, М.С. БОГУШЕВИЧ, И.В. МИХАЙЛОВ

Action of Piromecaine and Procainamide on Efficacy of External Defibrillation of Cardiac Ventricles in Dogs

V.A. VOSTRIKOV, M.S. BOGUSHEVICH, I.V. MIKHAILOV

НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Антиаритмические препараты I класса лидокаин и новокаинамид широко применяются для предупреждения и лечения предсердных и желудочковых аритмий, особенно у больных острым инфарктом миокарда [1—5]. Однако у ряда больных неизбежно развивается фибрилляция желудочков (ФЖ), которая требует немедленного проведения дефибрилляции. Эффективность и безопасность последней зависят от целого ряда кардиальных и экстракардиальных факторов. Среди них важная роль принадлежит, с одной стороны, специфике механизмов действия антиаритмического препарата, его дозозависимому влиянию на электрофизиологические характеристики кардиомиоцитов и функциональную активность сердечно-сосудистой системы [6—8], с другой — форме электрического импульса, которая определяет величину эффективных минимальных и максимальных разрядов [9—13]. Установлено, что пороговые значения дефибриллирующего биполярного синусоидального и трапециидального импульсов на 30—50% меньше, чем импульсов монофазной формы [8, 10, 11, 13]. Вместе с тем влияние лидокаина на эффективность наружной дефибрилляции сердца исследовалось в единичных работах только для монополярного синусоидального импульса [4]. Большинство работ были посвящены влиянию данного препарата на эффективность внутренней (интра-эпикардиальной) дефибрилляции сердца монополярными импульсами трапециидальной формы [7, 8, 15, 16]. Вследствие различий в методических и методологических подходах суммарные результаты клинических и экспериментальных исследований, посвященных лидокаину, оказались неоднозначными: от значительного обратимого увеличения до несущественных изменений (или даже уменьшения) дефибриллирующего тока монополярной формы [7, 8, 14—19]. Наряду с этим остается малоизученным и влияние новокаинамида на эффективность наружной дефибрилляции.

Учитывая сказанное выше, мы поставили перед собой следующие задачи: 1) изучить дозозависимое влияние антиаритмических препаратов I класса пиромекаина и новокаинамида на пороговые значения параметров биполярного импульса, устраняющие ФЖ; 2) провести сравнительное исследование дозозависимого влияния пиромекаина на эффективность наружной

дефибрилляции сердца разрядами тока моно- и биполярной синусоидальной форм.

Материал и методы

Исследование выполнено на 26 наркотизированных собаках массой тела 9—26 кг. Животных интубировали и проводили искусственную вентиляцию легких комнатным воздухом аппаратом РО-2. Эффективность электроимпульсной терапии определяли по критерию пороговой дефибрилляции (ПД), т.е. минимальным значениям пикового тока и выделяемой энергии, необходимых для прекращения 30-секундной ФЖ, которую вызывали переменным током осветительной сети (40—220 В). Разряды дефибриллятора наносили в конце выхода через грудные электроды диаметром 10 см (по методике step-up-down) [17]. Интервалы между эпизодами ФЖ-дефибрилляция составляли не менее 3—5 мин. У всех животных регистрировали АД в бедренной артерии, ЭКГ, ЧСС, частоту основных фибриллярных осцилляций и параметры электрических импульсов — значения трансторакального пикового напряжения и тока. Рассчитывали выделяемую энергию в джоулях и сопротивление грудной клетки между электродами. В качестве главного параметра дефибриллирующего импульса были взяты амплитудные значения тока (I , А). Учитывая полученные ранее данные о тесной линейной корреляции между массой тела животных (m) и пороговой величиной тока (I) [10], проводили дополнительно статистический анализ изменений показателя I/m . Для дефибрилляции применяли модифицированные приборы: ДИ-03, генерирующий биполярный импульс со 2-й фазой, равной 50—60% от 1-й (производство НПП РЭМА, Львов) и "Liferak-7" со стандартным монополярным импульсом (фирма "Physio-Control", США). Для регистрации использовали полиграф "San Ei Instrument" (Япония), запоминающий цифровой осциллограф С9-16, монитор-регистратор ЭКГ (фирма "Physio-Control"). У животных 1-й группы ($n=9$; $m=9—16$ кг) оценивали дозозависимое влияние пиромекаина на пороговые значения параметров биполярного ($n=9$) и монополяр-

¹Материалы работы частично были доложены на III Международном славянском конгрессе по электростимуляции и электрофизиологии сердца (Санкт-Петербург, 1998 г.) и на VI Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Москва, 1998 г.).

ного ($n=8$) дефибриллирующих импульсов. Пиромекаин вводили внутривенно по следующей схеме: 1-я нагрузочная доза — 1 мг/кг, за ней следовала поддерживающая инфузия 30 мкг/кг/мин. Затем нагрузочные дозы каждые 1,5—2 ч ступенчато увеличивали до 2, 4 и 6 мг/кг, а поддерживающие инфузии — до 60, 90 и 120 мкг/кг/мин соответственно. У животных 2-й группы ($n=8$, $m=9$ —21 кг) исследовали дозозависимое влияние новокаинамида на пороговые значения параметров биполярного импульса. Новокаинамид вводили внутривенно по следующей схеме: 1-я доза — 10—20 ($12,5 \pm 1,2$) мг/кг. Индивидуальную дозу препарата определяли по уровню минимального быстро переходящего снижения систолического и диастолического АД, которое а priori не должно быть больше 5—10 мм рт.ст. 2-ю “высокую” дозу новокаинамида — 32—65 (48 ± 4) мг/кг — начинали вводить через 40—50 мин с момента окончания введения 1-й дозы из расчета, чтобы АД снижалось более чем на 10—15 мм рт.ст. У животных 3-й (контрольной) группы ($n=9$; $m=10$ —26 кг) на протяжении 6 ч наблюдения исследовали динамику ПД у моно- и биполярного импульсов на фоне внутривенного стандартного введения 5% раствора глюкозы и физиологического раствора.

Результаты обработаны статистически с использованием критериев t Стьюдента, U Вилкоксона—Манна—Уитни, точного метода Фишера и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Пиромекаин в терапевтических дозах 1 и 2 мг/кг не вызывал существенных изменений ПД у биполярного импульса. Дальнейшее повышение дозы препарата до 4 и 6 мг/кг приводило к достоверному дозозависимому увеличению порога дефибрилляции соответственно на 22 и 32% (по сравнению с исходными значениями и данными контрольной группы; $p<0,02$). Между дозой препарата и увеличением ПД была выявлена тесная линейная связь ($r=0,745$; $p<0,01$). Представляет интерес анализ индивидуальных изменений ПД у биполярного импульса. Следует отметить две осо-

бенности: достоверное увеличение ПД на 11% (по сравнению с контрольной группой; $p<0,05$) отмечалось уже после введения пиромекаина в нагрузочной дозе 2 мг/кг у 6 из 9 животных. В то же время у 1 из 9 собак было зарегистрировано не увеличение, а, наоборот, прогрессирующее уменьшение ПД сначала на 10%, затем на 15%. После введения максимальной дозы препарата (6 мг/кг) пороговое значение тока в данном опыте превышало исходное только на 7%. Следует отметить, что D. Jones и соавт. [16] после введения лидокаина 150 мг (≈ 2 мг/кг) также наблюдали разнонаправленные изменения пороговой энергии при проведении внутренней дефибрилляции (парным монополярным трапециидальным импульсом): у 3 из 8 больных ее увеличение примерно на 70%, у 2 из 8 — снижение на 29—46%, у остальных 3 больных изменения ПД отсутствовали.

В табл. 1 представлены усредненные данные, полученные при сравнении эффективности моно- и биполярной форм импульсов на фоне введения пиромекаина. Представляет интерес сравнительный анализ динамики дозозависимого повышения пороговых значений дефибриллирующего тока. Так, если 1-я доза препарата приводила примерно к равному и незначительному увеличению ПД у би- и монополярного импульсов соответственно на 0,5 и 0,8 А (различие 0,3 А), то уже после введения 2-й дозы пиромекаина это различие составило 1,5 А ($p<0,002$). Максимальное увеличение ПД по сравнению с исходными данными было зарегистрировано после внутривенного введения последней дозы препарата (6 мг/кг): на 3,3 А у биполярного импульса и на 7,8 А у монополярного импульса (по сравнению с контрольной группой на 2,8 и 6,6 А соответственно; $p<0,01$).

АД после введения пиромекаина в дозе 1 и 2 мг/кг изменялось незначительно, а после введения препарата в дозе 6 мг/кг транзиторно снижалось у 5 из 8 собак, максимально на 30/15 мм рт.ст. В среднем по группе АД снижалось со 124/89 до 111/81 мм рт.ст. ($p<0,05$). Динамика ЧСС и частоты фибриллярных осцилляций представлены в табл. 2. Следует отметить, что у 2 из 8

Таблица 1. Сравнение дозозависимого влияния пиромекаина на пороговые значения дефибриллирующего тока (А) моно- и биполярной формы у собак с эпизодами 30-секундной фибрилляции желудочков ($M \pm m$; $n=8$)

Исходное состояние	Продолжительность наблюдения, ч			
	1,5	3	4,5	6,0
	Доза пиромекаина, мг/кг			
	1	+2	+4	+6 [^]
Биполярный импульс, А				
8,1 $\pm$ 0,85	8,6 $\pm$ 0,9	9,0 $\pm$ 1,0	10,4 $\pm$ 1,2	11,4 $\pm$ 1,5
Δ	0,5	0,9	2,3	3,3
Монополярный импульс, А				
10,9 $\pm$ 1,1	11,7 $\pm$ 1,1	13,3 $\pm$ 1,9	15,1 $\pm$ 2,1	18,7 $\pm$ 2,6
Δ	0,8	2,4	4,2	7,8
($\Delta\%$) +35*	+36*	+48*	+45*	+64*

Примечание. Δ — дозозависимый прирост порогового тока (в А) у моно- и биполярного импульсов к исходным значениям. ($\Delta\%$) — различия (в %) между значениями тока у моно- и биполярного импульсов (* — $p<0,05$ —0,01); [^] — после введения пиромекаина в указанной дозе 2 собаки во время опыта погибли, несмотря на реанимационные мероприятия.

Таблица 2. Дозозависимое влияние пиромекаина на ЧСС и частоту фибриллярных осцилляций у собак с эпизодами 30-секундной фибрилляции желудочков сердца ($M \pm m$; $n=8$)

Показатель	Исходные данные	Время наблюдения, ч			
		1,5	2—3	4	5—6
		Доза пиромекаина, мг/кг			
		1	+2	+4	+6
Частота фибриллярных осцилляций в минуту	560 $\pm$ 29	511 $\pm$ 43	457 $\pm$ 37*	400 $\pm$ 42*	356 $\pm$ 28
$\Delta\%$		-9	-19	-29	-36
ЧСС в минуту	129 $\pm$ 10	121 $\pm$ 16	117 $\pm$ 18	105 $\pm$ 16*	101 $\pm$ 16
$\Delta\%$		-6	-9	-19	-22

Примечание. $\Delta\%$ — различие между показателями (в %) по сравнению с исходными данными (* — достоверность различий, $p<0,05$).

животных в исходном состоянии регистрировалась очень высокая ЧСС (180 и 214 в минуту), которая уменьшалась на фоне высоких доз пиромекаина (4 и 6 мг/кг) только на 4 и 12%. У остальных 6 собак достоверное дозозависимое урежение ЧСС на 16—32% ($p<0,05$ —0,002) было выявлено, начиная с дозы препарата 2 мг/кг. Близкие по характеру изменения были получены при индивидуальном анализе динамики частоты фибриллярных осцилляций. Так, у 2 указанных выше собак на протяжении всего периода наблюдения она существенно превышала показатели остальных 6 животных (на 30—50%). Между дозой препарата и величиной урежения осцилляций была установлена тесная обратная зависимость ($r=-0,784$; $p<0,001$). Средняя степень обратной линейной связи была выявлена также между изменениями ПД и частотой фибриллярных осцилляций ($r=-0,552$; $p<0,01$). Это согласуется с экспериментальными данными, полученными при записи эпикардиальной электрограммы перед проведением внутренней дефибрилляции монополярным импульсом (дозы лидокаина 3—6—9 мг/кг; $r=0,59$) [7]. Ранее было установлено, что для трансвенозной кардиоверсии желудочковой тахикардии (ЖТ) с небольшой частотой сокращений желудочков требуется меньше энергии, чем с более высокой ЧСС [20]. Однако для ФЖ в нашем исследовании были получены противоположные результаты, что указывает по крайней мере на различные электрофизиологические механизмы, лежащие в основе ФЖ и ЖТ и их спонтанного и фармакологического замедления [7].

После введения максимальной дозы пиромекаина (6 мг/кг, суммарная доза препарата примерно за 6 ч наблюдения составила около 36 мг/кг) 2 из 8 собак погибли после очередного эпизода вызванной ФЖ и дефибрилляции. Смерть наступала вследствие развития быстро нарастающей атриовентрикулярной блокады II—III степени (с гипотензией) и появления на этом фоне спонтанной полиморфной ЖТ или ФЖ. Последние после нескольких разрядов дефибриллятора трансформировались в необратимую асистолию. Согласно данным литературы, лидокаин и его аналоги по скорости взаимодействия с каналами мембраны относятся к препаратам быстрого реагирования (они соединяются с каналом в фазу реполяризации за 80—200 мс и так же быстро отделяются от него). Поэтому данная группа препаратов начинает блокировать натриевые каналы только после достижения достаточно высокой ЧСС, при дальнейшем ее увеличении сте-

пень блокады еще больше возрастает (феномен use-dependence) [21]. Во время ФЖ, особенно с очень большой частотой осцилляций, следует ожидать максимальную блокаду ионных каналов. Установлено также, что лидокаин в больших дозах увеличивает проницаемость мембраны для выхода ионов K^+ из клетки и блокирует вход ионов Ca^{2+} , что может сопровождаться серьезными нарушениями процессов де- и реполяризации, инотропной функции и т.д. Замедляя скорость проведения возбуждения в желудочках без удлинения рефрактерности, лидокаин может создавать условия (во время нанесения электрического разряда) для повторной фибрилляции за счет появления быстро исчезающих фокусов ранней эктопической активности [7, 8, 22]. Кроме того, лидокаин ингибирует симпатическую иннервацию сердца [23]. Перечисленные выше факторы могли, с одной стороны, значительно увеличить пороговые значения дефибриллирующего тока, особенно у монополярного импульса, а с другой — после введения большой дозы пиромекаина способствовать развитию быстро прогрессирующих нарушений ритма и проводимости, которые потенцировались повторными высокоэнергетическими разрядами дефибриллятора [2, 24—26]. В связи с этим привлекают внимание данные R. Kerber и соавт. [14], исследовавших влияние высоких (токсических) доз лидокаина (10 мг/кг + 0,3—0,6 мг/кг/мин) на эффективность наружной дефибрилляции монополярным синусоидальным импульсом. По данным этих авторов, через 2 ч после устранения очередного эпизода ФЖ 4 из 6 собак не удалось оживить, несмотря на реанимационные мероприятия. Следует отметить, что в данной работе была поставлена одна из задач: сравнить влияние пентобарбитала и α -хлоралозы, используемых для общей анестезии животных, на степень увеличения ПД у монополярного импульса после пролонгированной инфузии лидокаина. Авторы пришли к заключению, что токсическая концентрация лидокаина в крови значительно (на 60%) увеличивает порог дефибрилляции, однако это увеличение является в большей степени результатом взаимодействия пентобарбитала и лидокаина. Вместе с тем у животных, находившихся под хлоралозовым наркозом, в отличие от предыдущей группы уже в исходном состоянии отмечались очень высокие значения ПД (119 $\pm$ 50 Дж, т.е. в 2,5 раза больше). В дальнейшем на фоне лидокаина ПД у монополярного импульса достигал еще больших величин (143 $\pm$ 121 Дж), достаточных для развития, особенно

при быстром повторном воздействии, разрядов, серьезных морфо- и функциональных повреждений сердца [2, 48]. Таким образом, можно предположить, что собственно α -хлоралоза в данной группе животных приводила к резкому увеличению ПД, который на фоне токсических доз лидокаина повышался (в процентах от исходного) на относительно небольшую величину.

У 7 из 8 животных 2-й группы после внутривенного введения 1-й дозы новокаинамида (10–20 мг/кг) отмечалось кратковременное снижение систолического и диастолического АД — максимально на 5–10 мм рт.ст., а у 1 собаки на 25/20 мм рт.ст. Результаты исследования эффективности трансторакального биполярного синусоидального импульса показали, что терапевтические дозы препарата на протяжении 35 мин наблюдения практически не изменяли ПД. Только у 1 из 8 собак, у которой АД уменьшалось на 25/20 мм рт.ст., величина ПД увеличилась на 23% с быстрым (в течение 15 мин) восстановлением до исходных значений. По данным G. Deeb и соавт. [28], исследовавших эффективность трансвентрикулярной дефибрилляции монополярным трапецидальным импульсом у 6 собак, однократное введение прокаинамида в дозе 15 мг/кг не изменяло ПД через 30 мин. Ранее было установлено, что именно в этот временной интервал определяется максимальная концентрация препарата в миокарде [49]. Не было выявлено изменений пороговой трансвентрикулярной энергии при дефибрилляции для монополярного импульса и на фоне продолжительной инфузии препарата (12–15 мг/кг+2–3 мг/мин) [23, 36]. В работе R. Thakur и соавт. [31] было показано, что терапевтические дозы прокаинамида увеличивают энергию эпикардимального разряда биполярной формы на 45% и не изменяют ее у монополярного импульса. Эти несколько неожиданные для нас результаты пока трудно объяснить. Вероятно, можно рассматривать следующие причины: различные концентрации препарата в сердечной мышце; существенно различающиеся формы биполярного импульса (синусоидальный с очень маленькой 3-й фазой и трапецидальный — абсолютно биполярный) и их параметры; способы дефибрилляции (наружный и внутренний). Кроме того, авторы последних работ не приводят данные о динамике АД.

Во второй части исследования после введения новокаинамида в большой дозе (32–65 мг/кг) у 7 из 8 животных АД снижалось на 15–35 мм рт.ст., а у 1 собаки — только на 5 мм рт.ст. с восстановлением до исходного (или близкого к нему) уровня через 3–18 мин. Исследование эффективности биполярного импульса показало, что у 7 из 8 животных ПД увеличивался в течение 5–30 мин в среднем на 21% (12–29%; $p<0,01$) с постепенным снижением через 30–75 мин до значений, близких к исходным. Только у 1 собаки с минимальным уменьшением АД величина дефибриллирующего тока не изменялась. В связи с этим среднее увеличение ПД в целом по группе составило 16,4% ($p<0,01$). Сходная динамика АД и ПД была получена при использовании высоких доз хинидина (50 мг/кг), близкого по механизмам действия к новокаинамиду [9].

У всех животных отмечалось дозозависимое урежение ЧСС и частоты фибриллярных осцилляций соот-

ветственно на 5–49 и 7–41% ($p<0,01$ – $0,001$). Коэффициент корреляции $r=-0,73$ ($p<0,01$). Установлены также линейные связи: между дозой новокаинамида и увеличением ПД ($r=0,72$; $p<0,01$) и снижением АД ($r=-0,66$; $p<0,01$); изменениями ЧСС и ПД ($r=-0,60$; $p<0,01$), частоты фибриллярных осцилляций и ПД ($r=-0,38$; $p>0,05$), АД и ПД ($r=-0,44$; $p=0,05$). Хотелось бы еще раз отметить, что увеличение ПД после введения новокаинамида было зарегистрировано только в тех опытах, в которых дефибрилляции предшествовало существенное (в течение нескольких минут) снижение АД, и, наоборот, даже в случае, когда, несмотря на введение большой дозы препарата (50 мг/кг), АД изменялось незначительно, ПД не возрастал. Следовательно, определенную роль в механизмах увеличения ПД могла играть и нейрогуморальная реакция на острое снижение АД [31, 35, 39, 47].

Согласно гипотезе ионных токов [6, 35], сердечные препараты, в частности лидокаин, которые уменьшают проводимость мембраны для ионов Na^+ и/или повышают ее для ионов K^+ , укорачивают длительность потенциала действия и как следствие увеличивают энергию, необходимую для дефибрилляции. Установлено также, что препараты, которые блокируют калиевую проводимость и пролонгируют длительность потенциала (независимо от функционального состояния натриевых каналов), уменьшают эффективную дозу дефибриллирующей энергии [36]. Вероятно, поэтому блокаторы натриевых каналов, увеличивающие длительность потенциала действия (новокаинамид), могут не оказывать заметного влияния на эффективность дефибрилляции. В связи со сказанным выше следует отметить, что механизмы электрической дефибрилляции включают процесс активации натриевых каналов (деполяризация) и увеличения рефрактерного периода клеток миокарда [9, 37, 38, 39]. По-видимому, после введения больших доз новокаинамида преобладающее влияние блокады натриевых каналов сыграло определенную роль в механизме обратимого увеличения ПД.

По данным ряда авторов [40, 41, 42], антиаритмические препараты, которые являются сильными блокаторами натриевых каналов, могут увеличивать вероятность дисперсии рефрактерности миокарда желудочков. Эти исследования послужили основой для более поздней гипотезы, объясняющей возможный механизм снижения эффективности дефибрилляции [8]. Согласно последней, увеличенная дисперсия, вероятно, является основной причиной формирования постимпульсных фокусов патологической активности и ее распространения по механизму re-entry, т.е. повторной фибрилляции и соответственно неэффективной дефибрилляции, при заданном уровне энергии. Таким образом, необходимы более мощные дефибриллирующие разряды тока (уменьшающие степень дисперсии), чтобы подавить эти фокусы активации и прекратить распространение волновых фронтов ФЖ [38, 43].

Почему же пиромекаин (и лидокаин) приводят в этих условиях к значительно меньшему увеличению порога дефибрилляции у биполярного импульса по сравнению с монополярным? Результаты исследований показали, что биполярные импульсы не вызывают столь выраженной дисперсии рефрактерности и

нарушений проведения возбуждения в миокарде [44—48]. Эти же электрофизиологические различия, по-видимому, могут быть причиной большей эффективности биполярных импульсов по сравнению с монополярными импульсами и в отсутствие антиаритмического препарата [8].

Клиническая интерпретация полученных результатов. В настоящее время проблема экстраполяции полученных данных на поврежденный миокард (вследствие тяжелой ишемии и реперфузии) остается открытой. Вместе с тем было показано, что антиаритмические препараты, увеличивающие ПД у животных с интактным сердцем, увеличивают ПД и/или вызывают рефрактерную ФЖ у больных с сердечно-сосудистой патологией [6, 7, 49]. Проведенный недавно мета-анализ ряда исследований подтвердил эти наблюдения, выявив тесную корреляцию между данными, полученными в эксперименте и клинике [40]. Наряду с этим ретроспективный анализ мультицентровых исследований показал, что антиаритмические препараты могут существенно увеличивать ПД у больных с имплантированными дефибрилляторами, превышая иногда их максимальную дозу воздействия. Было установлено, что у пациентов с высоким ПД (более 25 Дж) внезапная сердечная смерть встречалась в 6 раз чаще, чем у пациентов с меньшим ПД [51].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bossaert L.L. Fibrillation and defibrillation of the heart. *Br J Anaest* 1997; 79:203—213.
2. Chamberlain D.A. Lignocaine and bretylium as adjuncts to electrical defibrillation. *Resuscitation* 1991;22:153—157.
3. Chamberlain D. A. Peri-arrest arrhythmias. *Br J Anaest* 1997;79:198—202.
4. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency cardiac cares committee and subcommittees American Heart Association. *JAMA* 1992; 268: 2171—2241.
5. Zehender M., Kasper W., Just H. Lidocaine in the early phase of acute myocardial infarction: the controversy over prophylactic or selective use. *Clin Cardiol* 1990;3:34—39.
6. Babbs C.F. Effects of drugs on defibrillation threshold. *Defibrillation of the Heart ICDs, AEDs, and Manual*. Ed. W.A. Tacker. Mosby Year Book Inc 1994;223—259.
7. Echt D.S., Black J.N., Barbey J.T. Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs. *Circulation* 1989;79:1106—1117.
8. Ujhelyi M.R., Schur M., Frede T. et al. Differential effects of lidocaine on defibrillation threshold with monophasic versus biphasic shock waveforms. *Circulation* 1995;1644—1650.
9. Богушевич М.С., Востриков В.А., Черныш А.М. Экспериментальные и теоретические проблемы электрической дефибрилляции сердца. *Вестн РАМН* 1997;10:36—41.
10. Востриков В.А., Богушевич М.С., Холин П.В. Трансторакальная дефибрилляция желудочков сердца: эффективность и безопасность моно- и биполярного импульсов. *Анестезиол и реаниматол* 1994;5:9—11.
11. Гурвич Н.Л., Табак В.Я., Богушевич М.С. и др. Дефибрилляция сердца двухфазным импульсом в эксперименте и клинике. *Кардиология* 1971;8:126—130.
12. Гурвич Н.Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. *М* 1975;231.
13. Negovsky V.A., Smerdov A.A., Tabak V.Ya. et al. Criteria of efficiency and safety of the defibrillating impulse. *Resuscitation* 1980;8:53—67.
14. Kerber R.E., Pandian N.G., Jensen S.R. et al. Effect of lidocaine and bretylium on energy requirements for transthoracic defibrillation: experimental studies. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:397—405.
15. Echt D.S., Lee J.T., Roden D.M. et al. Effect of lidocaine on defibrillation energy requirements in patients. *Circulation* 1989; 80:Suppl II:224.
16. Jones D.L., Klein G.J., Guiraudon G.M. et al. Effect of lidocaine and verapamil on defibrillation in humans. *J Electrocardiol* 1991;24:299—305.
17. Babbs C.F. Effect of pentobarbital anesthesia on ventricular defibrillation threshold in dogs. *Am Heart J* 1978;95:331—337.
18. Echt D.S., Cato E.L., Cox R. PH-Dependent effects of lidocaine on defibrillation energy requirements in dogs. *Circulation* 1989;80:1003—1009.
19. Dorian P., Fain E., Davy J. Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:327—332.
20. Ciccone J.M., Saksena S., Shah Y. et al. A prospective randomized study of the clinical efficacy and safety of transvenous cardioversion for termination of ventricular tachycardia. *Circulation* 1985;71:571—578.
21. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Антиаритмические препараты: классификация, механизмы действия, принципы выбора препаратов в клинической практике. *Кардиология* 1993;1:7—11.
22. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. *М* 1987; 368.
23. Miller B.D., Thames M.D., Mark A.L. Inhibition of cardiac sympathetic nerve activity during intravenous administration of lidocaine. *J Clin Invest* 1983;71:1247—1253.

Следует также отметить, что мы вводили животным (на фоне синусового ритма) максимальные дозы пиромекаина, существенно выше используемых в клинике для лечения ЖТ и ФЖ (1+2+4+6 мг/кг). По данным литературы [52], введение высоких доз лидокаина во время ЖТ “создает” в крови концентрации препарата, близкие к тем, которые отмечаются во время сердечно-легочной реанимации после введения стандартных болюсных инъекций.

Выводы

1. Установлено дозозависимое влияние антиаритмических препаратов I класса пиромекаина и новокаинамида на эффективность наружной дефибрилляции желудочков сердца у собак импульсом биполярной синусоидальной формы.
2. После введения высоких доз пиромекаина по сравнению с новокаинамидом выявляется существенно большее увеличение порога дефибрилляции, а у 25% животных развиваются тяжелые постконверсионные нарушения ритма и проводимости вплоть до повторной фибрилляции и асистолии.
3. После введения нарастающих доз пиромекаина у монополярного синусоидального импульса отмечается в среднем в 2 раза большее увеличение порога дефибрилляции по сравнению с импульсом биполярной формы.

24. Востриков В.А. Функциональное повреждение сердца монополярным и биполярным импульсами тока дефибриллятора. Бюлл экспер биол 1993;12: 654—655.
25. Wesley R.C. et al. Role of endogenous adenosine in post-defibrillation bradyarrhythmia and hemodynamic depression. Circulation 1989; 80:128—137.
26. Weaver W.D., Fahrenbruch C.E., Jonson D.D. et al. Effect of epinephrine and lidocaine therapy on outcome after cardiac arrest due to ventricular defibrillation. Circulation 1990; 82: 2027—2034.
27. Wilson C.M., Allen J.D., Bridges J.B. et al. Death and damage caused by multiple direct current shocks: studies in animal model. Eur Heart J 1988;9:1257—1265.
28. Deeb G.M., Hardesty R.L., Griffith B.P. et al. The effects of cardiovascular drugs on the defibrillation threshold and the pathological effects on the heart using an automatic implantable defibrillator. Ann Thorac Surg 1983;35:361—366.
29. Yoon M.S., Han J., Goel B.J. et al. Effect of procainamide on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles. Am J Cardiol 1974;33: 238—243.
30. Marchlinski F.E., Flores B. Effect of procainamide on the defibrillation threshold in man. Circulation 1988;78:Suppl II:II-154A.
31. Thakur R.K., Souza J.J., Troup P.J. et al. Effect of intravenous procainamide on monophasic and biphasic defibrillation efficacy in nonthoracotomy canine model. Circulation 1989;80: Suppl II:II-138A.
32. Babbs C.F., Yim G.K., Whistler S.J. et al. Elevation of ventricular defibrillation threshold in dogs by antiarrhythmic drugs. Am Heart J 1979;98:345—350.
33. Lerman B.B., Engelstein E.D. Adenosine increase transthoracic defibrillation threshold: evidence for an antiadrenergic mechanism. Circulation 1992;86:Suppl I:I-820.
34. Sousa J., Kou W., Calkins H. et al. Effect of epinephrine on efficacy of the internal cardioverter-defibrillator. Am J Cardiol 1992;69:509—512.
35. Babbs C.F. Alteration of defibrillation threshold by antiarrhythmic drugs: a theoretical framework. Crit Care Med 1981;6:362—363.
36. Ujhelyi M.R., Schur M., Frede T. et al. Mechanism of antiarrhythmic drug-induced changes in defibrillation threshold: role of potassium and sodium channel conductance. J Am Coll Cardiol 1996;26:1534—1542.
37. Dillon S.M., Wit A.L. Transmembrane voltage changes recorded during innormal rhythm. Circulation 1987;76:Suppl IV: IV-242 A.
38. Kwaku K.F., Dillin S. M. Shock-induced depolarisation of refractory myocardium prevents wave-front propagation in defibrillation. Circ Res 1996;95:957—973.
39. Walcott G.P., Walcott K., Knisley S.B. et al. Mechanisms of defibrillation for monophasic and biphasic waveform. PACE 1994;17:478—498.
40. DiDiego J.M., Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? Circulation 1993;88:177—1189.
41. Hii J.T., Wase D.G., Gillis A.M. et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes: disparate effects on class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. Circulation 1992;86:1376—1382.
42. Krishnan S.C., Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: phase 2 reentry. Circulation 1993;87:562—572.
43. Fabritz C.L., Kirchof P.F., Zabel M. et al. Higher shock strengths decrease the dispersion of post-shock activation and recovery times: an explanation for the upper limit of vulnerability. Circulation 1994;90:Pt 1:1-412.
44. Daubert J.P., Frasier D.W., Wolf P.D. et al. Response of relatively refractory canine myocardium to monophasic and biphasic shocks. Circulation 1991;84:2522—2538.
45. Tovar O.H., Milne K.B., Swartz J.F. et al. Single-capacitor biphasic defibrillator wave-forms reduce postshock dispersion of refractoriness between high and low potential gradients. Circulation 1993;88:Pt 2:1-53.
46. Ujhelyi M.R., Schur M., Frede T. et al. Mechanisms of lidocaine induced elevation in defibrillation threshold. J Am Coll Cardiol 1994;259 A.
47. Yabe S., Smith W.T., Daubert J.P. et al. Conduction disturbances caused by high current density electric fields. Circ Res 1990;66:1190—1203.
48. Zhou X., Daubert J.P., Wolf P.D. et al. Epicardial mapping of ventricular defibrillation with monophasic and biphasic shocks in dogs. Circ Res 1993;72:145—160.
49. Fogoros R.N. Amiodarone-induced refractoriness to cardioversion. Ann Intern Med 1984;100:699—700.
50. Kroll M.W., Anderson K.M., Supino C.G. et al. Decline in defibrillation thresholds. PACE 1993;16:213—217.
51. Epstein A.E., Ellenbogen K.A., Kirk K.A. et al. Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds: a multicenter study. Circulation 1992; 86:1206—1216.
52. Chow M.S., Ronfeld R.A., Hamilton R.A. et al. Effect of external cardiopulmonary resuscitation on lidocaine pharmacokinetics in dogs. J Pharmacol Exp Ther 1983;224:531—537.

Поступила 24.12.98