



# Сравнение эффектов антиаритмиков I класса этмозина и этацизина на спектральные показатели variability сердечного ритма у крыс

**Попова Е.П.\***

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия.

## **Автор**

**Попова Екатерина Петровна**, к.б.н., доцент кафедры фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

## **Резюме**

### **Цель**

*Изучить изменение спектральных характеристик variability ритма сердца под влиянием антиаритмиков I класса этмозина и этацизина у крыс.*

### **Материалы и методы**

*Использовали метод спектрального анализа variability ритма сердца с помощью компьютерного комплекса «Астрокард» (Россия).*

### **Результаты**

*Установлено, что на фоне этмозина снижается доля очень медленных частот VLF и возрастают доли медленных LF и быстрых HF частот на 33% и 37% соответственно. Этацизин вызывает снижение общей мощности спектра на 81% и, как следствие, уменьшение мощностей всех отделов спектра: очень медленных VLF, медленных LF и быстрых HF на 83%, 73% и 87% соответственно. При анализе структуры спектра наблюдается уменьшение доли колебаний, соответствующих области высоких частот (HF) на 39% и увеличение низких частот (LF) на 17%.*

### **Выводы**

*Этмозин вызывает увеличение роли вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма по сравнению с гуморальными, при этом соотношение симпатических и парасимпатических влияний не изменяется. Этацизин вызывает снижение variability сердечного ритма у экспериментальных животных, тогда как*

*этмозин не изменяет вариабельность сердечного ритма. На фоне этацизина наблюдается увеличение симпатической активности на миокард.*

### Ключевые слова

*Вариабельность сердечного ритма, антиаритмические препараты I класса, этмозин, этацизин*

## Comparison of the effects of I class antiarrhythmics Ethmozine, Ethacizin on spectral characteristics of cardiac rhythm variability in rats

Popova E.P.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Author

**Ekaterina A. Popova**, Ph.D., assistant professor at the department of pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Summary

#### Objective

*To investigate the change of spectral characteristics of heart rate variability of outbred male rats under the influence of Class I antiarrhythmic drugs Ethmozine and Ethacizin.*

#### Materials and methods

*Heart rate variability was estimated using the method of spectral analysis assessed with the "Astrocard" equipment (Russia).*

#### Results

*We demonstrated that Ethmozine administration decreased the percentage of very low frequency (VLF) and increased the proportion of low (LF) and high (HF) frequency waves by 33% and 37%, respectively. Ethacizin decreased the total spectral power by 81% and consequently led to reduction of all spectral parts' amplitude: VLF, LF, HF oscillations were reduced by 83%, 73% and 87%, respectively. Analysis of spectral structure revealed the decrease of HF oscillations number by 37% and the increase of LF oscillations number by 17%.*

#### Conclusions

*Ethmozine increased the role of vegetative nervous system in cardiac rhythm regulation versus humoral factors without changing the interrelation between sympathetic and parasympathetic influences. Ethacizin decreased cardiac rhythm variability in our animal model, when ethmozine did not change heart rhythm variability. Ethacizin increased the influence of sympathetic nervous system on myocardium.*

#### Key words

*Variability of heart rate, class I antiarrhythmics, drug of class I, Ethmozine, Ethacizin*

### Список сокращений

BCP — вариабельность сердечного ритма;  
TP — полная мощность спектра;  
VLF — мощность спектра очень низких частот;

LF — мощность спектра низких частот;  
HF — мощность спектра высоких частот.

### Введение

В последнее время спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (BCP), позволяющий оценить влияние гуморальных и вегетативных факторов на хронотропную функцию сердца, привлекает всё большее внимание исследователей

благодаря своей высокой информативности и простоте [1, 2, 3, 4]. Исследования, посвящённые эффективному подбору препаратов для лечения многих заболеваний с помощью современных методов, таких как анализ BCP, а также дисперсионного картирования ЭКГ [4, 5, 6] вызывают большой интерес.

Сообщается об использовании спектральных показателей при назначении терапии гипертонической болезни, нарушений сердечного ритма, инфаркте миокарда и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [6, 7, 8]. Применение данного метода в экспериментальных исследованиях получает в настоящее время всё большее развитие [1].

Хорошо известно, что при ишемии и инфаркте миокарда, а также при устойчивой желудочковой тахикардии наблюдается усиление влияния симпатической нервной системы на сердце [9]. Вместе с тем, установлено, что действие многих антиаритмических веществ ослабляется в условиях увеличения симпатических влияний на сердце. В эксперименте и клинике обнаружено, что на фоне инфузии изопроterenола антиаритмическое действие препаратов I класса [10, 11, 12] может ослабляться в значительной степени, а также извращаться. Известно, что анализ ВСР имеет важное значение в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Антиаритмические вещества, как правило, входят в комбинированную терапию ишемии и инфаркта миокарда, а также используются самостоятельно при лечении различных нарушений ритма сердца.

Антиаритмические препараты этмозин и этацизин относятся к I классу по классификации Вауган-Вильямса, являются  $\omega$ -аминоацильными производными фенотиазина. Этмозин проявляет свойства подклассов IA и IB, не влияет на сократимость и проводимость миокарда, не снижает артериальное давление [13, 14], оказывает умеренное коронарорасширяющее, спазмолитическое, м-холинолитическое действие. Этмозин эффективен при экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии [15]. По кинетическим параметрам связывания с натриевыми каналами этмозин можно отнести к подклассу IC [16]. Однако этмозин блокирует натриевые каналы в инактивированном состоянии подобно препаратам IB подкласса [13, 17]. Этацизин уменьшает максимально воспроизводимую частоту сокращений предсердий и желудочков, эффективен на акониновой модели аритмии [18], а также значительно уменьшает число эктопических сокращений при экспериментальном инфаркте миокарда у собак [19], он способствует уменьшению зоны ишемии, а также увеличивает коронарный кровоток [17, 18]. Электрофизиологические исследования показали, что этацизин блокирует не только быстрый входящий натриевый ток, но и медленный входящий кальциевый ток [17, 19]. В клинике этацизин эф-

фективен при наджелудочковых и желудочковых аритмиях.

## Методы и методы

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антиаритмических препаратов I класса этмозина и этацизина на спектральные характеристики ВСР у крыс.

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 170–200 г. Животных содержали в виварии по 10 особей в клетке, с необращённым 12-часовым режимом, при температуре 22–24 °С и влажности 60%, на стандартной диете.

У животных регистрировали ЭКГ с помощью электродов, закрепленных на грудной клетке специальной манжетой. Для регистрации ЭКГ использовали компьютерный комплекс «Поли-Спектр-Ритм» (Россия). ЭКГ регистрировали в течение 5 мин. Этмозин и этацизин вводили в дозе 2 мг/кг и 1 мг/кг соответственно в объеме 0,2 мл внутривентриально за 30 мин перед регистрацией ЭКГ. В контрольной серии животным вводили физиологический раствор внутривентриально в количестве 0,2 мл. После регистрации ЭКГ проводили спектральный анализ ВСР. В используемой программе реализована основная система спектрального анализа [20]. Рассчитывали следующие показатели [20, 21]:

- RRNN, мс — средняя длительность интервалов RR;
- TP, мс<sup>2</sup> — полная мощность спектра колебаний интервалов RR;
- VLF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот;
- LF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра интервалов RR в области низких частот;
- HF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот;
- LFnorm, у.е. — мощность спектра интервалов RR в области низких частот в нормализованных единицах;
- HFnorm, у.е. — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот в нормализованных единицах; (относительные значения каждой спектральной компоненты по отношению к общей мощности за вычетом VLF компоненты);
- %VLF — процент колебаний очень низкой частоты в общей мощности спектра;
- %LF — процент колебаний низкой частоты в общей мощности спектра;

• %HF — процент колебаний высокой частоты в общей мощности спектра.

Изучали характеристики ВСП у крыс в контрольной серии (при введении физиологического раствора) и на фоне введения препаратов этмозина и этацизина. Результаты обрабатывали статистическим методом однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Ньюмена-Кейлса.

## Результаты и обсуждение

### Влияние этмозина на спектральные показатели ВСП у крыс.

Этмозин не вызывает достоверного изменения ТР (табл. 1).

На фоне этмозина происходит снижение мощности спектра VLF на 22 %, и повышение мощности LF на 64 % (рис. 1).

Наблюдается тенденция к повышению абсолютного значения мощности спектра HF. При анализе структуры спектра показано, что снижается доля VLF и возрастают доли LF и HF на 33 % и 37 % соответственно. Таким образом, при неизменной мощности спектра, характеризующей ВСП, на фоне этмозина уменьшается роль гуморальных факторов и возрастает влияние вегетативных. Соотношение между симпатическими и парасимпатическими влияниями существенно не изменяется. Этмозин не вызывает достоверного изменения ЧСС.

### 2. Влияние этацизина на спектральные показатели ВСП у крыс.

Этацизин вызывает снижение общей мощности спектра на 81 % и, как следствие, уменьшение мощностей всех отделов спектра: VLF, LF и HF на 83 %, 73 % и 87 % соответственно. При анализе структуры спектра наблюдается уменьшение доли колебаний, соответствующих HF на 39 % и увеличение LF на 17 %. Аналогичные изменения наблюдаются при анализе показателей мощностей спектров, выраженных в нормализованных единицах. Показатели, выраженные в нормализованных единицах, показывают изменения мощности спектра в области низких и высоких колебаний, и не учитывают изменения мощности спектра в области очень низких частот и, таким образом, отражают взаимные изменения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. На фоне этацизина наблюдается увеличение мощности спектра в области низких частот на 8,6 % и сни-

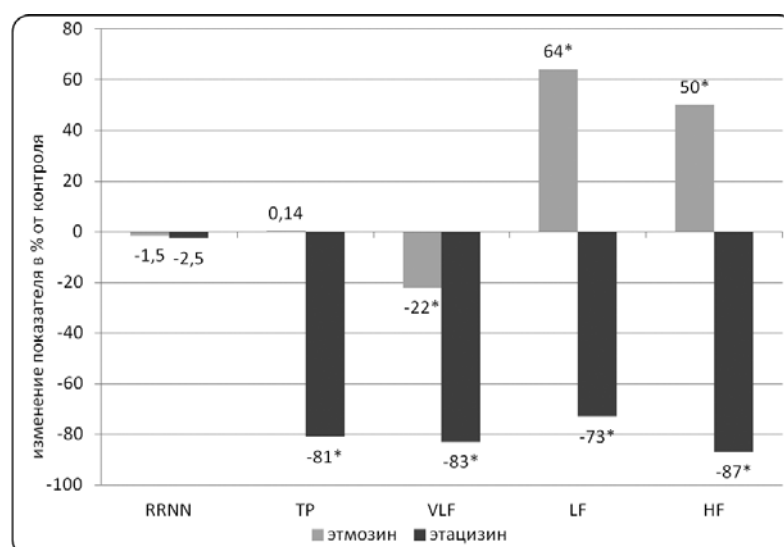
Таблица 1

### Изменение статистических параметров и спектральных характеристик variability сердечного ритма у крыс под влиянием этмозина (2 мг/кг, в/б) и этацизина (1 мг/кг, в/б) (n=10)

Показатели	Контрольная серия	Этмозин	Этацизин
<b>Статистические параметры</b>			
1. RRmin, мс	118,3±1,75	118,5±4,7	117,7±3,84
P*		>0,05	>0,05
2. RRmax, мс	156,8±9,3	162,3±11,7	149,9±12,9
P*		>0,05	>0,05
3. RRNN, мс	133,8±5,8	131,8±4,4	130,4±4,87
P*		>0,05	>0,05
4. CV, %	4,3±1,8	5,3±1,33	3,9±1,05
P*		>0,05	>0,05
<b>Спектральные характеристики</b>			
5. TP, мс <sup>2</sup>	277±15,5	277,4±79,3	53,19±10,9*
P*		>0,05	0,0001
6. VLF, мс <sup>2</sup>	205,5±16,3	160,9±53*	35,1±8,07*
P*		0,02	0,0001
7. LF, мс <sup>2</sup>	59,8±9,25	97,9±35,7*	16,4±4,3*
P*		0,004	0,0001
8. HF, мс <sup>2</sup>	12,5±4,25	18,7±8,6	1,6±0,56*
P*		>0,05	0,0001
9. LF norm, н.у.	82,8±1,8	83,9±4,8	89,9±4,9*
P*		>0,05	0,0001
10. HF norm, н.у.	17,2±1,8	16,1±4,8	9,8±4,37*
P*		>0,05	0,0001
11. LF/HF	4,9±0,7	5,6±1,7	10,6±3,8*
P*		>0,05	0,0001
12. %VLF	68,1±5,1	57,9±7,9*	65,9±5,9
P*		0,003	>0,05
13. %LF	26,4±4,1	35,1±7,3*	30,98±5,7
P*		0,004	>0,05
14. %HF	5,12±1,27	7±2,1*	3,1±0,98*
P*		0,026	0,0001

RRmin, мс — минимальная продолжительность интервала R-R; RRmax, мс — максимальная продолжительность интервала R-R; RRNN, мс — средняя длительность интервалов R-R; CV, % — коэффициент вариации ряда интервалов R-R; TP, мс<sup>2</sup> — полная мощность спектра колебаний ЧСС; VLF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра ЧСС в области очень низких частот; LF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра ЧСС в области низких частот; LFnorm, у.е. — мощность спектра ЧСС в области низких частот в нормализованных единицах; HF, мс<sup>2</sup> — мощность спектра ЧСС в области высоких частот; HFnorm, у.е. — мощность спектра ЧСС в области высоких частот в нормализованных единицах; LF/HF — соотношение мощностей спектра ЧСС в области низких и высоких частот; %VLF — процент колебаний очень низкой частоты в общей мощности спектра; %LF — процент колебаний низкой частоты в общей мощности спектра; %HF — процент колебаний высокой частоты в общей мощности спектра.  
\* достоверность отличий серии этмозина и этацизина от контрольных значений

жение мощности в области высоких частот на 43 %. Таким образом, этацизин вызывает выраженное снижение ВСП, повышение симпатических влияний на миокард и уменьшение роли блуждающего



**Рис. 1.** Влияние этмозина (2 мг/кг, в/б) и этацизина (1 мг/кг, в/б) на спектральные показатели ВСП у крыс (n=10).

RRNN — средняя длительность интервалов RR, мс;  
 TP — полная мощность спектра колебаний ЧСС, мс<sup>2</sup>;  
 VLF — мощность спектра ЧСС в области очень низких частот, мс<sup>2</sup>;  
 LF — мощность спектра ЧСС в области низких частот, мс<sup>2</sup>;  
 HF — мощность спектра ЧСС в области высоких частот, мс<sup>2</sup>;  
 \* — P<0,05

нерва в регуляции сердечного ритма. Этацизин не вызывает изменения ЧСС.

Этацизин вызывает значительное снижение ВСП у крыс, тогда как этмозин не изменяет этого показателя. Значительное уменьшение ВСП на фоне этацизина по сравнению с этмозином, по-видимому, связано с наличием у него способности блокировать кальциевые каналы. В литературе имеются данные о выраженном снижении ВСП под влиянием блокаторов кальциевого тока [6]. Следует отметить, что этацизин вызывает уменьшение влияния блуждающего нерва на сердце животных и увеличение симпатической активности. Влияние гуморальных факторов на регуляцию сердечного ритма на фоне этацизина значительно не изменяется. Этмозин вызывает на фоне снижения роли гуморальных факторов увеличение влияния вегетативной нервной системы на хронотропную

функцию сердца. При этом изменения соотношения симпатических и парасимпатических влияний не наблюдается.

## Заключение

Этацизин вызывает снижение ВСП у крыс в отличие от этмозина, на фоне которого этот показатель не изменяется.

На фоне этацизина отмечено увеличение симпатической активности на миокард у экспериментальных животных, роль гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма значительно не изменяется.

На фоне этмозина наблюдается уменьшение влияния гуморальной регуляции сердечного ритма. Роль вегетативной нервной системы возрастает, при этом соотношение симпатических и парасимпатических влияний не изменяется.

## Литература

- Hedman A.E., Tahvanainen K.U. et al. Effects of sympathetic modulation and sympato-vagal interaction on heart rate variability in anaesthetized dogs. *Act. Physiol. Scand.*, 1995;151:205–214.
- Silva L.E., Silva C.A., Salgado H.C., Fazan R. Jr. The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am.J.Physiol.Heart.Circ.Physiol.* 2017;312 (3): 469–477.
- Joukar S., Dehesh M.M. The safety assessment of saffron (*Crocus sativus* L.) on sympathovagal balance and heart rate variability; a comparison with amiodarone. *Auton.Autacoid. Pharmacol.* 2015;35 (4): 46–50.
- Vaile J.C., Fletcher J., Al-Ani et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic b-blockers on human cardiac vagal control. *Clin. Sci.*, 1999;97:585–593.
- Ciesielczyk K., Furgala A., Dobrek L., Juszcak K., Thor P. Altered sympathovagal balance and pain hypersensitivity in TNBS-induced colitis. *Arch.Med.Sci.* 2017;13 (1): 246–255.

6. Goloshchapov, O. A., Martynenko T. V., Rud S. S., etc. Multidirectional action of the calcium antagonist nifedipine and the beta-blocker propranolol on heart rate variability in patients with arterial hypertension and its use in clinical practice. *Vestnik of Arrhythmology*. 2000;19:42–45. Russian (Голощапов О.А., Мартыненко Т.В., Рудь С.С. и др. Разнонаправленное действие антагониста кальция нифедипина и бета-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией и использование его в клинической практике. *Вестник аритмологии*. 2000;19:42–45).
7. Ivanov G. G., Leszczynski, S. P., Bulanov N. The method of dispersion mapping of ECG in the evaluation of the electrical activity of the Atria and ventricles. *Sechenovskiy Vestnik*. 2012; 4 (10): 21–27. Russian (Иванов Г.Г., Лещинский С.П., Буланова Н.А. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в оценке электрической активности предсердий и желудочков. *Сеченовский Вестник*. 2012; 4 (10): 21–27).
8. Fleishman A. N., Filimonov S. N., Klimina N. In. A new method of selection of drugs for the treatment of arterial hypertension on the basis of spectral analysis of heart rate variability. *Therapeutic archive*. 2001;12:33–39. Russian (Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. *Тер. архив*. 2001;12:33–39).
9. Meredith J.T., Broughton A., Jennings G.L., Esler M.D. Evidence of selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N.Engl.J.Med*. 1991;325:618–624.
10. Sager P.T., Follmer C., Uppal P., Pruitt C., Godfrey R. The effects of b-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic action of amiodarone and sotalolol in humans. *Circulation*. 1994;09:1811–1819.
11. Stramba-Badiale M., Lazzarotti M., Facchini M., Schwartz P.L. «Malignant arrhythmias and acute myocardial ischemia: Interaction between flecainide and autonomic nervous system. *Am.Heart.J*. 1994;128:973–82.
12. Sunguineti M.C., Jurkiewicz N.K., Scoff A., Siegl P.K. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by class III antiarrhythmic agent E-4031 in quinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ. Res*. 1991;68:77–84.
13. Jurevicius, I.A., Rosenstrauch L.V., Undrovinas A.I. Chikharev V.I., Yushmanova A. V. Action of a new antiarrhythmic drug of etmozin on the force of contraction, transmembrane action potential and fast sodium current incoming atrial muscle of the frog. *Cardiology*. 1978;9:118–125. Russian (Юрвичюс И.А., Розенштраух Л.В., Ундровинас А.И., Чихарев В.И., Юшманова А.В. Действие нового антиаритмического препарата этмозина на силу сокращения, трансмембранный потенциал действия и быстрый входящий натриевый ток предсердной мышцы лягушки. *Кардиология*. 1978;9:118–125).
14. Lown B. A symposium on Ethmozine (Morizidine HCl): A new antiarrhythmic agent. *An.J.Cardiol*. 1987;60:1–89.
15. Bunin Yu. A. Role of antiarrhythmic drugs of class IC in mono—and combination drug therapy of supraventricular arrhythmias. *Consilium Medicum*. 2012;(14): 81–87. Russian (Бунин Ю.А. Роль антиаритмических препаратов IC класса в моно- и комбинированной фармакотерапии наджелудочковых нарушений ритма сердца. *Consilium Medicum*. 2012;(14): 81–87).
16. Chen Y., Zhu JR., Li ZS. et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of ethmozine. *Clin Cardiol*. 1987;15:34–36.
17. Rosenstrauch L.V., Shuguev H.H. Results of Electrophysiological analysis of the effect on the myocardium of etmozin and etazizina—first antiarrhythmic drugs phenothiazine series. In the book. *Pharmacology of cardiotropic funds*, Moscow;1984: 25–26. Russian (Розенштраух Л.В., Шугушев Х.Х. Электрофизиологический анализ действия на миокард этмозина и этацизина—первых антиаритмических препаратов фенотиазинового ряда. В кн. *Фармакология кардиотропных средств*, Москва;1984:25–26).
18. Kaverina N. V. Senova Z. P., Lyskov V. V. Etazizin—pharmacological properties and prospects of clinical application. *Cardiology*. 1984;24 (5): 52–57. Russian (Каверина Н.В., Сенова З.П., Лысковцев В.В. Этацизин—фармакологические свойства и перспективы клинического применения. *Кардиология*. 1984;24 (5): 52–57).
19. Wang L., Sun L., Wang K., Jin Y., Liu Q., Xia Z. et al. Stimulation of Epicardial Sympathetic Nerves at Different Sites Induces Cardiac Electrical Instability to Various Degrees. *Sci Rep*. 2018;17:994.
20. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Working group of the European society of Cardiology and North American society of pacing and electrophysiology. *Vestnik of Arrhythmology*. 1999;11:53–78. Russian (Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. *Вестник Аритмологии*. 1999;11:53–78).
21. Inagaki H., Kuwahara W., Tsubone H. Effects of Psychological stress on Autonomic Control of Heart in Rats. *Exp.Anim*. 2004;53 (4): 373–378.