

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА, НИБЕНТАНА И СОТАЛОЛА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И СИМПАТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, Е. П. Попова¹

В опытах на наркотизированных собаках после двухступенной перевязки коронарной артерии на фоне программной электрической стимуляции изучены электрофизиологические механизмы действия препаратов III класса — кардиоциклида, нибентана и соталолола. Кардиоциклид проявляет свойства III класса антиаритмического действия: удлинняет реполяризацию желудочков, увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков. Интенсивность антиаритмических эффектов кардиоциклида не зависит от частоты навязанного ритма. Основой его частотно-независимого действия является способность блокировать медленно активируемый (I_{Ks}) компонент калиевого тока задержанного выпрямления. Нибентан удлинняет интервал QT и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Однако его эффект зависит от частоты стимуляции. Соталол, также проявляющий свойства препаратов III класса и обладающий β -адреноблокирующей активностью, оказывает более выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение. По-видимому, это связано с его способностью блокировать адренорецепторы сердца. Соталол имеет частотно-зависимое действие, что связано с блокадой только быстро активируемого (I_{Kr}) компонента калиевого тока задержанного выпрямления.

На фоне инфузии изопроterenолола кардиоциклид полностью сохраняет интенсивность антиаритмического действия. Электрофизиологические эффекты нибентана и соталолола на фоне активации симпатической нервной системы снижаются. Способность соталолола угнетать проведение и функцию синусового узла на фоне инфузии изопроterenолола сохраняется.

Ключевые слова: антиаритмические препараты III класса, симпатическая стимуляция, соталол, программная электрическая стимуляция сердца, электрофизиологические эффекты

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы развитие работ в области антиаритмических средств оказало существенное влияние на терапию аритмий. После исследований CAST (1989–1992) [23, 24], показавших, что применение препаратов I класса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, приводит к возрастанию смертности, повысился интерес к препаратам III класса [19, 20]. Действие этих препаратов связано с удлиннением реполяризации желудочков, результатом чего является увеличение рефрактерности. Основным механизмом действия известных в настоящее время антиаритмиков III класса, таких как семаптилид, дофетилид, E-4031, d-соталол, связан с блокадой быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}). Это обуславливает их частотно-зависимое действие, то есть способность увеличивать эффективный рефрактерный период (ЭРП) в большей степени при низкой частоте

сердечных сокращений, чем при высокой. Поэтому они недостаточно эффективны при тахиаритмиях и могут проявлять аритмогенное действие при брадикардиях в связи с удлиннением интервала QT [6].

Внимание исследователей привлекает проблема ослабления действия антиаритмических веществ в условиях активации симпатической нервной системы. Установлено, что повышение ее активности возникает у пациентов при ишемии, инфаркте миокарда и устойчивой желудочковой аритмии [5, 14]. В эксперименте и клинике показано, что ослабление или полное устранение антиаритмического действия на фоне инфузии изопроterenолола типично для многих антиаритмиков I класса (лидокаин, флекаинид) [12, 13] и III класса (семаптилид, дофетилид) [21, 22].

Сказанное выше делает актуальным поиск новых препаратов III класса, антиаритмическое действие которых не ослабевает при тахиаритмиях, а также при симпатической стимуляции. Не менее важен вопрос об изменении электрофизиологических свойств в условиях β -адренергической стимуляции уже известных препаратов, широко применяемых в клинике.

¹ Лаборатория фармакологии кровообращения (руководитель — проф. Н. В. Каверина) ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

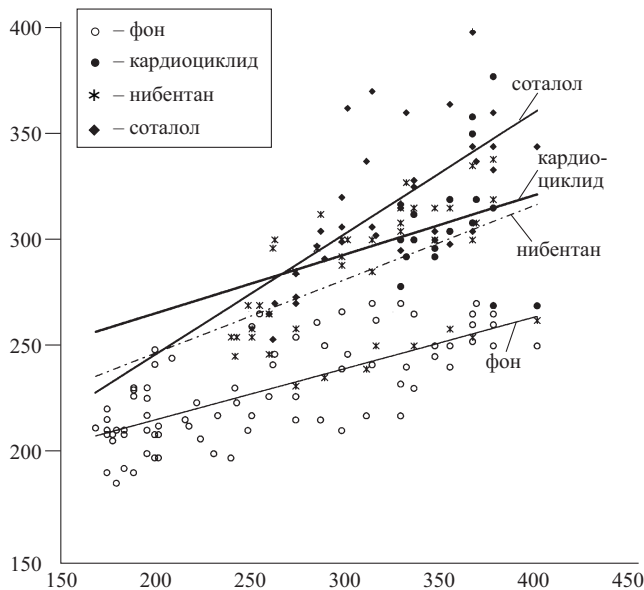


Рис. 1. Влияние кардиоциклида, нибентана и соталолола на интервал QT на различных частотах навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n = 5$ для каждого препарата).

Здесь и на рис. 2–4: по оси абсцисс — длина сердечного цикла, мс; по оси ординат — интервал QT, мс. R^2 — коэффициент корреляции.

Для каждой серии выведено уравнение регрессии $y = \beta x + \alpha$ и рассчитан коэффициент корреляции (R^2)

Фон	Кардиоциклид	Нибентан	Соталол
$y = 0,24x + 166,2$ $R^2 = 0,52$	$y = 0,28x + 209,2$ $R^2 = 0,04$	$y = 0,35x + 176,2$ $R^2 = 0,28$	$y = 0,58x + 130,6$ $R^2 = 0,45$

В НИИ фармакологии РАМН из большого ряда производных дициклогексиламидов аминокислот отобран и исследован наиболее активный препарат [17], получивший название кардиоциклид. Препарат проявляет свойства III класса антиаритмического действия: он удлиняет реполяризацию, ЭРП предсердий и желудочков, не изменяет проведение и не ослабляет сократимость миокарда. [2].

Целью настоящей работы было сравнительное изучение электрофизиологических эффектов различных препаратов III класса: кардиоциклида, нибентана и соталолола в условиях экспериментального инфаркта миокарда и при стимуляции β -адренергических структур изопротеренолом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали электрофизиологические механизмы действия препаратов, используя модель позднего инфаркта миокарда. Опыты проводили на собаках массой 8–15 кг, наркотизированных этиминал-натрием (30 мг/кг, внутривенно). Через 3–5 дней после двухступенной перевязки коронарной артерии по методу Харрис [7] собак наркотизировали и вскрывали грудную клетку в 4-м межреберье слева. Через бедренную артерию вводили зонд-электрод, который устанавливали в луковице аорты для регистрации электрограммы пучка Гиса. Другой электрод-зажим устанавливали на ушке левого предсердия для регистрации электрограммы и стимуляции. Третий биполярный электрод с расстоянием между электродами 5 мм погружали в толщу левого желудочка в области нормального (неповрежденного) миокарда для регистрации электрограммы левого желу-

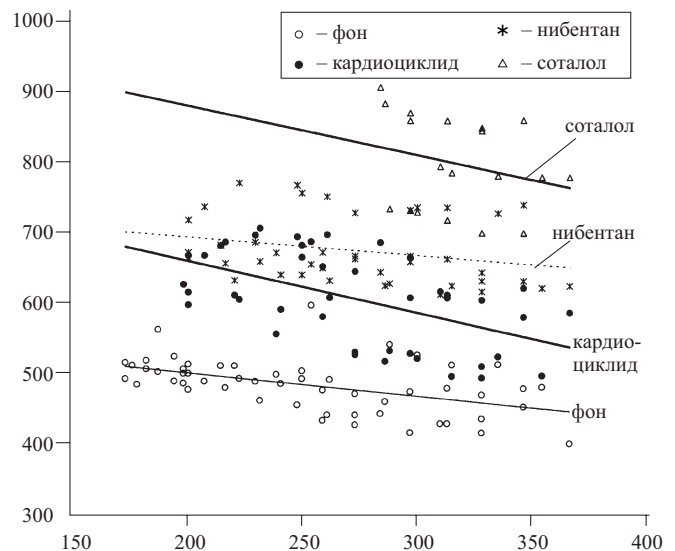


Рис. 2. Влияние кардиоциклида, нибентана и соталолола на ВВФСУ на различных частотах навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n = 5$ для каждого препарата).

Для каждой серии выведено уравнение регрессии $y = \beta x + \alpha$ и рассчитан коэффициент корреляции (R^2)

Фон	Кардиоциклид	Нибентан	Соталол
$y = -0,3229x + 563,17$ $R^2 = 0,2328$	$y = -0,7313x + 804,14$ $R^2 = 0,2814$	$y = -0,2532x + 742,03$ $R^2 = 0,0626$	$y = -0,6947x + 1016,5$ $R^2 = 0,0638$

дочка и стимуляции. Для регистрации ЭКГ в II и III отведениях и электрограмм пучка Гиса, предсердий и желудочков и стимуляции использовали компьютерный комплекс Astocard® (Россия). Программа стимуляции включала: 1) частую стимуляцию предсердий прерывающимися сериями из 10 импульсов нарастающей ступенчато частотой по 10 имп/мин (метод S1S1); 2) стимуляцию предсердий одиночными преждевременными импульсами с постоянной частотой базового ритма (метод S1S2); использовали частоты, соответствующие длительности интервалов между стимулами 350, 300 и 250 мс; 3) стимуляцию желудочков одиночными преждевременными стимулами (метод S1S2) на фоне навязанного базового ритма. Более подробно программа стимуляции описана ранее [1].

В первой серии экспериментов после завершения контрольного исследования вводили один из изучаемых препаратов: кардиоциклид (5 мг/кг), нибентан (0,25 мг/кг) и соталол (2,5 мг/кг) ($n = 5$ для каждого препарата). Начиная с 10-й минуты после введения препарата, повторяли программную электростимуляцию. Во второй серии экспериментов после контрольного исследования вводили препараты на фоне внутривенной инфузии изопротеренола (0,03 мкг/кг/мин) и затем повторно стимулировали ($n = 5$ для каждого препарата). Для статистической обработки результатов, полученных под влиянием препарата у одного животного, использовали парный t -тест. Для сравнения результатов, полученных у разных животных, использовали парный t -тест для двух выборок, предполагая дисперсии неравными. Результаты представляли в виде $M \pm S$. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии опытов исследовали действие изучаемых веществ в опытах на собаках с эксперимента-

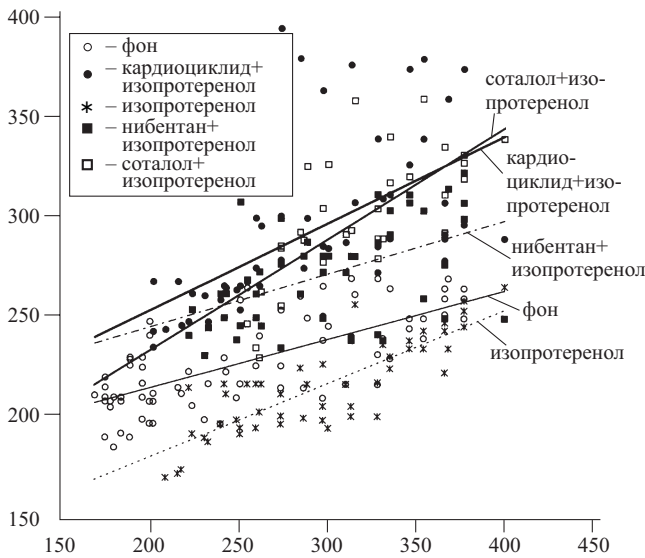


Рис. 3. Влияние кардиоциклида, нибентана и соталолола на интервал QT на различных частотах навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда на фоне инфузии изопроterenола ($n = 5$ для каждого препарата).

Для каждой серии выведено уравнение регрессии $y = \beta x + \alpha$ и рассчитан коэффициент корреляции (R^2);

Фон	Изопроterenол	Кардиоциклид + изопроterenол	Нибентан + изопроterenол	Соталол + изопроterenол
$y = 0,24x + 166,2$ $R^2 = 0,52$	$y = 0,37x + 106,7$ $R^2 = 0,69$	$y = 0,44x + 166,8$ $R^2 = 0,33$	$y = 0,27x + 191,9$ $R^2 = 0,27$	$y = 0,56x + 122,1$ $R^2 = 0,52$

льным инфарктом миокарда. Установлено, что кардиоциклид увеличивает интервалы ЭКГ: PP, PQ; не вызывает изменений величины комплекса QRS и интервала гисограммы АН. Достоверного увеличения интервалов гисограммы РА и HV не наблюдалось (табл. 1). Наиболее значимым в действии кардиоциклида является удлинение интервалов QT и QTс (корригированного по частоте сердечных сокращений) интервал QT возрастает на 43%. Препарат вызывает увеличение ЭРП предсердий и желудочков на 37 и 24% соответственно. На фоне кардиоциклида возрастает интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха, а также время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и его корригированное значение (по частоте сердечных сокращений) ВВФСУ_{кор}. Таким образом, кардиоциклид замедляет частоту сердечных сокращений (ЧСС), удлиняет реполяризацию миокардиальных клеток и вызывает возрастание ЭРП предсердий и желудочков. Он угнетает функцию синусового узла и замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу. При анализе зависимости удлинения интервала QT от частоты навязанного ритма установлено, что увеличение QT не зависит от длины сердечного цикла. В контроле существует зависимость интервала QT от ЧСС, то есть с возрастанием частоты интервал QT достоверно уменьшается, на фоне кардиоциклида эта зависимость не проявляется. Следует отметить, что эффект не умень-

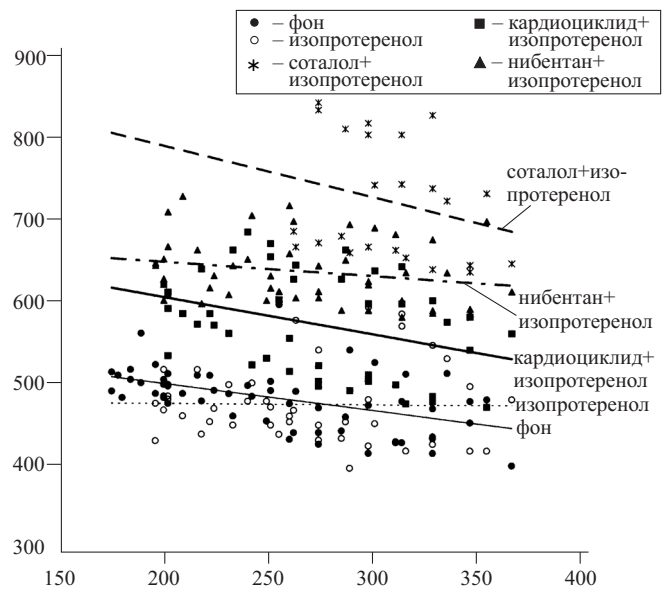


Рис. 4. Влияние кардиоциклида, нибентана и соталолола на ВВФСУ на различных частотах навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда на фоне инфузии изопроterenола ($n = 5$ для каждого препарата).

Для каждой серии выведено уравнение регрессии $y = \beta x + \alpha$ и рассчитан коэффициент корреляции (R^2)

Фон	Изопроterenол	Кардиоциклид + изопроterenол	Нибентан + изопроterenол	Соталол + изопроterenол
$y = -0,32x + 563,2$ $R^2 = 0,23$	$y = -0,01x + 477,5$ $R^2 = 0,0002$	$y = -0,45x + 692,8$ $R^2 = 0,12$	$y = -0,17x + 680,5$ $R^2 = 0,05$	$y = -0,62x + 911,3$ $R^2 = 0,07$

шается с возрастанием ЧСС (рис. 1). Увеличение ЭРП предсердий и желудочков также не зависит от частоты базисного ритма. Таким образом, кардиоциклид проявляет частотно-независимое действие. ВВФСУ под влиянием кардиоциклида возрастает при всех частотах навязанного ритма (рис. 2). В контроле установлена зависимость ВВФСУ от ЧСС; с увеличением частоты ВВФСУ достоверно возрастает. На фоне кардиоциклида эта зависимость сохраняется.

Нибентан вызывает менее выраженное, чем кардиоциклид увеличение интервалов PP и PQ, увеличивает ВВФСУ. Комплекс QRS не меняется. Нибентан не влияет на длительность интервалов электрограммы пучка Гиса АН и HV. Интервал QT и QTс удлиняется на 15 и 11% соответственно (табл. 1). ЭРП предсердий и желудочков увеличиваются. В отличие от кардиоциклида нибентан увеличивает ЭРП желудочков в большей степени при низкой частоте навязанного ритма, то есть при большей длительности цикла. Анализ зависимости интервала QT от частоты навязанного ритма показал, что нибентан оказывает частотно-зависимое действие на реполяризацию (рис. 1). Эти данные совпадают с результатами исследований Л. В. Розенштрауха и соавт., проведенных на препарате папиллярной мышцы морской свинки и показавших, что нибентан увеличивает продолжительность потенциала дей-

ствия в большей степени при низкой частоте стимуляции [3]. При этом ЭРП предсердий менее чувствителен к частоте навязанного ритма.

Электрофизиологические эффекты соталолола отличаются от эффектов кардиоциклида. Основным в действии соталолола является способность увеличивать интервалы QT и QTc, а также ЭРП предсердий и желудочков на 44,5 и 20% соответственно. Вместе с тем при анализе зависимости действия соталолола на ЭРП от частоты навязанного ритма наблюдается снижение эффекта при уменьшении длины сердечного цикла, то есть проявляется частотно-зависимое действие. Этим свойством он отличается от кардиоциклида. Соталол в большей степени, чем кардиоциклид снижает ЧСС и угнетает функцию синусового узла, вызывая примерно в 2 раза большее увеличение ВВФСУ. Аналогично кардиоциклиду соталол замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу, не изменяет значительно величину комплекса QRS, отражающего внутрижелудочковое проведение. Соталол вызывает увеличение интервалов PA и AH гисограммы; интервал HV не изменяется (табл. 1). Под влиянием соталолола наблюдается увеличение интервала QT при всех частотах навязанного ритма. Однако в отличие от кардиоциклида на фоне действия соталолола проявляется зависимость интервала QT от ЧСС (рис. 1). Соталол вызывает увеличение ВВФСУ при всех частотах навязанного ритма (рис. 2). Этот эффект у соталолола выражен в большей степени, чем у кардиоциклида. При этом на фоне соталолола не наблюдается зависимости ВВФСУ от ЧСС.

По результатам первой серии экспериментов можно сделать следующий вывод: кардиоциклид проявляет свойства препаратов III класса, увеличивает интервалы QT и QTc, а также ЭРП предсердий и желудочков. Эффект кардиоциклида не уменьшается с увеличени-

ем частоты навязанного ритма, то есть он проявляет частотно-независимое действие. Эти свойства препарата обусловлены механизмом его электрофизиологического действия, который заключается в блокаде быстро активируемого (I_{Kr}) и медленно активируемого (I_{Ks}) компонентов калиевого тока задержанного выпрямления [11].

Нибентан в условиях экспериментального инфаркта миокарда проявляет электрофизиологические свойства, характерные для препаратов III класса. Он увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков и не влияет на проводящую систему сердца, а также увеличивает время восстановления функции синусового узла. Частота сокращений сердца под влиянием нибентана уменьшается.

Соталол также увеличивает интервалы QT и QTc, ЭРП предсердий и желудочков. Следует отметить, что соталол сильнее, чем кардиоциклид угнетает функцию синусового узла и снижает ЧСС.

Во второй серии экспериментов исследованы электрофизиологические свойства препаратов на фоне инфузии изопротеренола.

Кардиоциклид в условиях активации симпатической нервной системы увеличивает интервалы ЭКГ: PP, не изменяет PQ и QRS комплекс (табл. 2). Интервалы QT и QTc, отражающие процессы реполяризации миокардиальных клеток, достоверно возрастают на 24 и 16% соответственно. Отмечено достоверное удлинение интервалов гисограммы PA, увеличение интервалов AH и HV не наблюдается. На фоне инфузии изопротеренола кардиоциклид сохраняет угнетающее влияние на функцию синусового узла (возрастают ВВФСУ и ВВФСУ_{кор} на 15 и 18% соответственно) и AV-узел (возрастает интервал CL1:1, отражающий предсердно-желудочковое проведение). При этом на-

Таблица 1. Влияние кардиоциклида, нибентана и соталолола на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса при экспериментальном инфаркте миокарда

Показатель	SNRT	PP	PQ	QRS	QT	QTc	PA	AH	HV	CL1:1	ERP ₃₀₀ ^A	ERP ₃₀₀ ^V
Контроль	431 ± 19	369 ± 43	113 ± 16	75 ± 8	223 ± 20	367 ± 16	23 ± 2	61 ± 11	29 ± 3	182 ± 17	125 ± 21	161 ± 15
Кардиоциклид, 5 мг/кг	597 ± 42	491 ± 32	120 ± 17	77 ± 7	319 ± 33	472 ± 59	25 ± 2	65 ± 18	37 ± 3	283 ± 19	170 ± 14	199 ± 13
Δ, мс	146 ± 23*	122 ± 54*	7 ± 23*	2 ± 11	96 ± 39*	105 ± 61*	3 ± 2,8	4 ± 21	8 ± 4,2	101 ± 26*	45 ± 7*	38 ± 20*
Контроль	625 ± 53	515 ± 51	114 ± 5	64 ± 15	278 ± 38	388 ± 42	13 ± 5,1	75 ± 1,7	36 ± 16	201 ± 23	140 ± 11	175 ± 19
Нибентан, 0,25 мг/кг	703 ± 61	550 ± 53	119 ± 5,7	68 ± 16	320 ± 46	431 ± 51	15 ± 5,3	74 ± 1,5	36 ± 17	221 ± 13	157 ± 16	188 ± 20
Δ, мс	78 ± 20*	35 ± 9,6*	4,8 ± 2,5*	4,3 ± 2,9	42 ± 12*	44 ± 12*	1,8 ± 0,5*	-0,8 ± 1,9	0,3 ± 0,8	20 ± 18*	17 ± 5,2*	12 ± 3,4*
Контроль	672 ± 122	569 ± 113	122 ± 28	59 ± 3,8	308 ± 42	409 ± 29	21 ± 4,6	82 ± 33	27 ± 3,6	256 ± 58	107 ± 16	164 ± 19
Соталол, 2,5 мг/кг	959 ± 156	797 ± 135	135 ± 31	61 ± 4,6	404 ± 47*	454 ± 37	23 ± 4,4	97 ± 31	30 ± 4,8	332 ± 52	155 ± 28	197 ± 19
Δ, мс	286 ± 42*	228 ± 32*	12 ± 3,9*	1,2 ± 1,6	96 ± 6,8*	45 ± 11*	1,8 ± 0,5*	15 ± 5,4*	2,8 ± 2,4	76 ± 13*	48 ± 13	33 ± 2*

Примечание. Здесь и в табл. 2: PP — длина сердечного цикла, мс; SNRT — время восстановления функции синусового узла, мс; QTc — интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, мс; CL1:1 — минимальная длительность цикла стимуляции предсердий, при которой сохраняется проведение импульсов на желудочки с кратностью 1:1; * $p < 0,05$, $n = 5$ для каждого препарата. ERP₃₀₀^A — эффективный рефрактерный период предсердий при базовой частоте навязанного ритма 300 мс, ERP₃₀₀^V — эффективный рефрактерный период желудочков при базовой частоте навязанного ритма 300 мс.

блюдается достоверное уменьшение влияния кардиоцикла на ВВФСУ. На фоне инфузии изопроterenола влияние кардиоцикла на ЭРП предсердий и желудочков полностью сохраняется. При этом ЭРП предсердий возрастают в данных условиях в большей степени, чем без симпатической стимуляции. Анализ зависимости интервала QT от ЧСС на фоне инфузии изопроterenола показал, что увеличение интервала QT наблюдается на всех частотах, при этом не было достоверных изменений между графиками, отражающими указанную зависимость на фоне кардиоцикла без и вместе с изопроterenолом. Зависимость QT от ЧСС, наблюдаемая в контроле, под влиянием кардиоцикла на фоне изопроterenола сохраняется (рис. 3). Кардиоцикл на фоне инфузии изопроterenола увеличивает ВВФСУ на всех частотах навязанного ритма (рис. 4).

Нибентан, введенный на фоне инфузии изопроterenола, вызывает менее выраженное удлинение интервалов ЭКГ: PP, QT и QTc; время восстановления функции синусового узла SNRT и интервал CL1:1, а также интервалы гисограммы АН и HV не изменяются (табл. 2). Действие нибентана на ЭРП предсердий и желудочков уменьшается на фоне инфузии изопроterenола. Увеличение ЭРП предсердий становится частотно-зависимым.

Соталол на фоне инфузии изопроterenола вызывает увеличение интервалов PP, PQ; величина комплекса QRS не изменяется (табл. 2). Интервалы QT и QTc в данных условиях также возрастают, однако влияние препарата на эти параметры снижается почти наполовину по сравнению с показателями, полученными в экспериментах без изопроterenола. Интервалы гисограммы АН и HV возрастают. На фоне инфузии изопроterenола незначительно снижается влияние соталола на ВВФСУ и ВВФСУ_{корр}. Замедление проведения по

AV-узлу проявляется в полном объеме. Следует отметить, что наблюдается достоверное увеличение ЭРП предсердий под влиянием соталола на 14,5% на фоне инфузии изопроterenола, хотя этот эффект проявляется в меньшей степени, чем без изопроterenола. Достоверного увеличения ЭРП желудочков в данных условиях под влиянием соталола не отмечено. При анализе зависимости интервала QT от ЧСС под влиянием соталола на фоне инфузии изопроterenола установлено, что соталол вызывает увеличение интервала QT при всех частотах навязанного ритма, зависимость QT от ЧСС сохраняется (рис. 3). Однако при анализе графиков, отражающих регрессионную зависимость кардиоцикла и соталола, установлено, что влияние кардиоцикла на интервал QT достоверно больше, чем соталола. Соталол на фоне изопроterenола вызывает увеличение ВВФСУ при всех частотах навязанного ритма. При этом зависимость ВВФСУ от ЧСС, которая наблюдалась в контроле, не проявляется. Следует заметить, что график регрессионной зависимости ВВФСУ от ЧСС на фоне соталола располагается выше графика, полученного на фоне инфузии изопроterenола, то есть влияние соталола на ВВФСУ при симпатической стимуляции слабее, чем без нее. Однако по сравнению с кардиоциклом эффект соталола на ВВФСУ в условиях инфузии изопроterenола достоверно более выражен (рис. 4).

Результаты, полученные во второй серии экспериментов, позволяют заключить, что кардиоцикл на фоне инфузии изопроterenола сохраняет свойственный ему электрофизиологический механизм: увеличение QT и QTc, ЭРП предсердий и желудочков. При этом ЭРП предсердий увеличивается в большей степени на фоне изопроterenола, чем без него; угнетающее влияние препарата на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу на фоне изопроterenола несколько

Таблица 2. Влияние кардиоцикла, нибентана и соталола на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопроterenола

Показатель	SNRT	PP	PQ	QRS	QT	QTc	PA	АН	HV	CL1:1	ERP ₃₀₀ ^A	ERP ₃₀₀ ^V
Контроль	535 ± 48	403 ± 14	102 ± 11	57 ± 10	241 ± 11	379 ± 14	19 ± 2,2	76 ± 11	29 ± 4,6	186 ± 19	113 ± 55	158 ± 5,5
Кардиоцикл + изопроterenол	617 ± 64	463 ± 35	106 ± 10	57 ± 14	299 ± 20	437 ± 18	22 ± 2,1	75 ± 8,7	23 ± 4,6	224 ± 24	159 ± 60	192 ± 7,9
Δ, мс	83 ± 20*	60 ± 24*	4,3 ± 5,9	0 ± 4,7	58 ± 9,4*	58 ± 5,7*	2,5 ± 0,6*	-1,3 ± 6,6	-5,8 ± 1,5*	38 ± 11*	46 ± 8,4*	34 ± 11*
Контроль	625 ± 53	515 ± 51	114 ± 5	64 ± 15	278 ± 38	388 ± 42	13 ± 5,1	75 ± 1,7	36 ± 16	201 ± 23	140 ± 11	175 ± 19
Нибентан + изопроterenол	673 ± 55	533 ± 52	113 ± 6	65 ± 16	308 ± 44	421 ± 49	11 ± 5,3	68 ± 2,2	37 ± 17	214 ± 13	140 ± 12	179 ± 21
Δ, мс	48 ± 14*	18 ± 9,9*	1,8 ± 3,8	1,5 ± 1,9	30 ± 9,5*	34 ± 8,7*	1,5 ± 0,6*	-6,3 ± 1,5*	0,8 ± 1	13 ± 19	-0,6 ± 1,3	3,4 ± 3,7
Контроль	672 ± 122	569 ± 113	122 ± 28	59 ± 3,8	308 ± 42	409 ± 29	21 ± 4,6	82 ± 33	27 ± 3,8	256 ± 58	107 ± 16	163 ± 19
Соталол + изопроterenол	858 ± 156	706 ± 134	132 ± 30	59 ± 3,9	364 ± 42	436 ± 31	22 ± 3,7	94 ± 39	27 ± 3,4	333 ± 53	123 ± 18	183 ± 26
Δ, мс	185 ± 44*	137 ± 37*	9,6 ± 3,6*	0 ± 3,2	56 ± 5*	26 ± 7,8*	1,2 ± 1,3	12 ± 6,6*	0,8 ± 1,9	77 ± 14*	16 ± 2,1	19 ± 11

снижается, тогда как частотно-независимое действие кардиоциклоида сохраняется.

В условиях стимуляции β -адренергических структур действие нибентана либо ослабевает, либо видоизменяется, что связано, по-видимому, с зависимостью его действия от частоты стимуляции.

Электрофизиологические эффекты соталолола на фоне инфузии изопроterenолола проявляются слабее, особенно влияние на ЭРП предсердий и желудочков. Однако остается достаточно выраженное угнетающее действие на функцию синусового и AV-узлов.

Из литературы известно, что эффект многих антиаритмических препаратов III класса (сематилида, дофетилида, d-соталолола и др.) на фоне инфузии изопроterenолола ослабляется или совсем не проявляется, что связано с их частотно-зависимым действием [21].

Как известно, β -адренергические катехоламины могут значительно модулировать электрофизиологическое действие антиаритмических средств. Они активируют медленный компонент калиевого тока (I_{Ks}) задержанного выпрямления [22]. В результате хлорные и пейсмеккерные токи также активируются [8]. Стимуляция β -адренергических структур может облегчать внутрижелудочковое проведение, что связано с активацией быстрого входящего натриевого тока (I_{Na}), увеличивается также автоматизм, что объясняется возрастанием медленного входящего кальциевого тока (I_{Ca}) [10]. Эти данные имеют большое значение для анализа электрофизиологических эффектов, полученных в наших экспериментах, и антиаритмического действия кардиоциклоида, нибентана и соталолола в условиях симпатической стимуляции. Кардиоциклоид блокирует не только быстрый (I_{Kr}), но и медленный (I_{Ks}) компоненты калиевого тока задержанного выпрямления. Вместе с тем известно, что именно I_{Ks} принимает участие в процессе реполяризации при высокой частоте сердечного ритма. Можно полагать, что способность блокировать медленный I_{Ks} компонент калиевого тока задержанного выпрямления является основным механизмом его устойчивости к действию изопроterenолола.

Известно, что в действии нибентана важную роль играет его антихолинергическое действие, связанное с угнетением активируемого ацетилхолином калиевого тока (I_{KAch}). В связи с этим нибентан препятствует уменьшению длительности потенциала действия предсердных клеток и эффективного рефрактерного периода предсердий, вызванного активацией мускариновых рецепторов [4]. Это свойство лежит в основе его антиаритмического действия при купировании суправентрикулярных аритмий. Учитывая эти данные, можно предположить, что в условиях β -адренергической стимуляции, когда возбуждение симпатической нервной системы может превалировать над парасимпатическим, действие нибентана проявляется в меньшей степени, что связано с его антихолинергическими свойствами.

Соталолол проявляет свойства антиаритмиков III класса. Он удлиняет потенциал действия и увеличивает ЭРП предсердий и желудочков. В клинике соталолол урежает частоту сокращений сердца и вызывает увеличение интервала QT [9, 16, 18]. Из литературы известно, что соталолол блокирует быстрый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления [15, 25], а также обладает β -адреноблокирующими свойствами. В проведенных нами исследованиях соталолол проявляет свойства препаратов III класса (увеличивает интервалы QT и QTc, ЭРП предсердий и желудочков). Соталолол проявляет более выраженное, чем кардиоциклоид и нибентан, угнетающее влияние на проведение и функцию синусового узла, что связано с его β -блокирующим действием. Соталолол оказывает частотно-зависимое действие и поэтому его электрофизиологические эффекты, обусловленные влиянием на реполяризацию и рефрактерность, уменьшаются на фоне инфузии изопроterenолола. По-видимому, это явление обусловлено тем, что соталолол блокирует только быстро активируемый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления.

ВЫВОДЫ

1. Кардиоциклоид — антиаритмический препарат III класса удлиняет интервалы QT и QTc, увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий и желудочков, оказывает угнетающее действие на функцию синусового узла и замедляет проведение по AV-узлу. Электрофизиологическое действие кардиоциклоида связано с блокадой не только быстро (I_{Kr}), но и медленно (I_{Ks}) активируемого компонентов калиевого тока задержанного выпрямления, что, по-видимому, обеспечивает его частотно-независимое действие, а также способность полностью проявлять свойственные ему электрофизиологические эффекты при симпатической стимуляции.

2. Нибентан удлиняет реполяризацию желудочков, увеличивает время восстановления функции синусового узла, не влияет на проводящую систему сердца, увеличивает ЭРП предсердий в большей степени, чем желудочков. Действие нибентана на ЭРП желудочков проявляется в большей степени при низкой частоте навязанного ритма. На фоне инфузии изопроterenолола действие нибентана ослабляется.

3. Соталолол проявляет свойства препаратов III класса антиаритмического действия и обладает способностью блокировать β -адренергические структуры сердца. Он удлиняет интервалы QT и QTc, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, а также оказывает выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу. Соталолол оказывает частотно-зависимое действие, что, вероятно, связано с его способностью блокировать только быстрый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления. Этот механизм лежит в основе снижения влияния

соталола на процесс реполяризации и рефрактерность при активации симпатической нервной системы. Способность соталола сохранять угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу на фоне инфузии изопроterenоло связана, вероятно, с его β -блокирующей активностью.

Поддержано РФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов, Е. П. Кищук, *Вестн. РАМН*, № 11, 42 – 46 (1998).
2. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов, Е. П. Кищук, *Вестн. аритмол.*, № 9, 39 – 42 (1998).
3. Л. В. Розенштраух, Е. П. Анюховский, Г. Г. Белошапко и др., *Кардиология*, № 5, 25 – 36 (1995).
4. В. В. Федоров, О. Р. Шарифов, Л. В. Розенштраух и др., *Кардиология*, № 39, 45 – 57 (1999).
5. J. T. Bigger, F. M. Weld, and L. M. Rolnitzky, *Am. J. Cardiol.*, **48**, 815 (1981).
6. G. A. Gintant, *Circ. Res.*, **78**, 26 – 37 (1996).
7. A. S. Harris, *Circ. Res.*, **1**, 1318 – 1328 (1950).
8. R. D. Harvey and Y. R. Hume, *Science*, **244**, 983 – 988 (1989).
9. D. C. Julian, F. S. Jackson, and R. J. Prescott, *The Lancet.*, **82**, 1142 (1982).
10. D. J. Kasselbaum, and A. R. Van Dyke, *Circ. Res.*, **19**, 940 – 946 (1996).
11. M. Klapperstük and F. Markward, *Pharmacie*, **54**, 61 – 69 (1999).
12. N. C. Lee, J. J. Matsuda, S. J. Reynertson, et al., *J. Clin. Invest.*, **91**, 693 – 701 (1993).
13. C. L. Martin, M. A. Palomo, and E. G. McMahon, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **278**, 154 – 162 (1996).
14. J. T. Meredith, A. Broughton, G. L. Jennings, and M. D. Esler, *N. Engl. J. Med.*, **325**, 618 – 624 (1991).
15. L. A. Nair and A. O. Grant, *Cardiovasc Drugs Ther.*, **11**, 149 – 167 (1997).
16. P. Jc. Neuvonen, E. Elonen, A. Janskanen, and J. Tuomilehto, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 1, 25 – 32 (1982).
17. H. Poppe, R. Schinder, D. Marx, et al., *Arch. Pharm. Burn. Med. Chem.*, **332**, 233 – 242 (1999).
18. L. M. Rabine, D. Soumagne, and B. Stiels, *Acta Cardiol.*, **V. XLI**, 89 (1986).
19. J. A. Rieffel, N. A. M. Estes, A. L. Waldo, et al., *Clin. Cardiol.*, **17**, 103 – 116 (1994).
20. D. M. Roden, *J. Am. Cardiol.*, **72**, 44B – 49B (1993).
21. P. T. Sager, C. Follmer, P. Uppal, et al., *Circulation*, **90**, 1811 – 1819 (1994).
22. M. C. Sanguinetti, N. K. Jurkiewicz, A. Scott, and P. K. Siegl, *Circ. Res.*, **68**, 77 – 84 (1991).
23. The Cardiac Arrhythmia's Suppression Trial Investigators (CAST), *N. Engl. J. Med.*, **321**, 406 – 412 (1989).
24. The Cardiac Arrhythmia's Suppression Trial Investigators (CAST), *N. Engl. J. Med.*, **327**, 233 – 277 (1992).
25. J. Wang, J. Feng, and S. Nattel, *Circulation*, **90**, 2032 – 2040 (1994).

Поступила 03.06.02

A COMPARATIVE STUDY OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ANTIARRHYTHMIC CLASS III DRUGS CARDIOCYCLIDE, NIBENTAN, AND SOTALOL UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION AND SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ACTIVATION

N. V. Kaverina, V. V. Lyskovtsev, and E. P. Popova

Laboratory of Circulation System Pharmacology, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya Str., 8, Moscow, 125315 Russia

Electrophysiological mechanisms of the action of cardiocyclide, nibentan, and sotalol – antiarrhythmic agents of class III – was studied in dogs with experimental myocardial infarction induced by a two-step occlusion of the coronary artery. Cardiocyclide exhibited the properties typical of the class III antiarrhythmics by prolonging the ventricular repolarization and increasing the effective refractory periods in the atrium and ventricles. The degree of manifestation of these antiarrhythmic effects of cardiocyclide is independent of the induced heart rate, which is related to the ability of this drug to block the slow activation component (I_{Ks}) of the delayed rectified potassium current. Nibentan elongates the QT interval and increases the effective atrial and ventricular refractory periods, but the effect was dependent of the stimulation frequency. Sotalol, which also exhibited the properties of a class III antiarrhythmogen possessing β -blocking activity, produced more pronounced inhibiting action upon the sinus node function and conduction (in comparison with the analogous effects of cardiocyclide). This is probably related to the ability of sotalol to block the cardiac adrenoreceptors. The effect of sotalol is also frequency-dependent, which is related to the blocking of rapid activating component (I_{Kr}) of the delayed rectified potassium current. On the background of isoproterenol infusion, cardiocyclide completely retained the electrophysiological and antiarrhythmic effects. The efficacy of nibentan and sotalol with respect to the repolarization and refractoriness significantly decrease under the conditions of sympathetic nervous system activation. The ability of sotalol to suppress the sinus node function and conduction on the background of isoproterenol infusion is retained.