

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО НИБЕНТАНА ЛХТ53-91 НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА

А. А. Котляров, С. М. Напалкова, В. В. Бабин, С. Я. Скачилова¹

Установлено, что ЛХТ53-91 меньше, чем нибентан влияет на электрофизиологические параметры сердца. В дозе, оказывающей противоаритмическое действие и сопоставимой с дозой нибентана, отрицательный хронотропный эффект ЛХТ53-91 слабее и менее продолжителен. Отрицательное дромотропное действие соединения проявляются лишь применительно к атриовентрикулярному узлу, проведение по предсердиям и желудочкам не изменяется.

Ключевые слова: ЛХТ53-91, нибентан, электрофизиологические параметры, противоаритмическая активность

ВВЕДЕНИЕ

Нибентан — противоаритмический препарат, рекомендованный для купирования пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, мерцания и трепетания предсердий [5]. К сожалению, частота аритмогенного эффекта препарата достигает 13 – 24% [1]. Кроме того, не исключено проявление тератогенного, мутагенного и канцерогенного действия нибентана [4].

ЛХТ53-91 — производное нибентана, содержащее в качестве аниона магниевою соль L-аспарагиновой кислоты. Соединение синтезировано во Всероссийском научном центре биологически активных веществ, В отличие от нибентана ЛХТ53-91 не обладает тератогенным и мутагенным свойствами [3]. По спектру действия и противоаритмической активности в эксперименте ЛХТ53-91 не уступает структурному предшественнику [2, 3].

Целью работы являлось изучение влияния ЛХТ53-91 на электрофизиологические параметры сердца в сравнении с нибентаном.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрофизиологические эффекты ЛХТ53-91 и нибентана изучали в опытах на беспородных кошках обоего пола массой 2,3 – 3,6 кг. Вводный наркоз проводили этаминал-натрием (50 мг/кг внутривенно), поддерживающий — 5 – 10 мг/кг препарата в вену по мере необходимости. Стимулирующие электроды устанавливали в миокард левого предсердия и левого желудочка. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в трех стандартных отведениях и при помощи чреспищеводного электрода. Для записи ЭКГ использовали электрокардиограф ЭКТ-6; стимуляцию осуществляли электрокардиостимулятором Кордэлектрон-4. Для искусственной вентиляции легких применяли аппарат “Вита”.

Определяли величины показателей, характеризующих автоматизм синусового узла, скорость проведения волны возбуждения, рефрактерность, возбудимость. Измеряли исходные значения электрофизиологических параметров и через 10, 30, 50 мин после внутривенной инфузии препаратов. В контрольной серии опытов животным вводили 1 мл 0,9% раствора NaCl.

Для изучения влияния на электрофизиологические параметры сердца соединения вводили в дозах, проявивших сходную противоаритмическую активность на модели ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий: ЛХТ53-91 – 0,5 мг/кг (0,3% от ЛД₅₀), нибентан — 1 мг/кг (1% от ЛД₅₀) [3].

Проведено 3 серии экспериментов (контроль, с нибентаном и с ЛХТ53-91) по 6 животных в каждой серии. Для сравнения эффектов использовали значения, выраженные в процентах к исходным показателям. Достоверность различий результатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

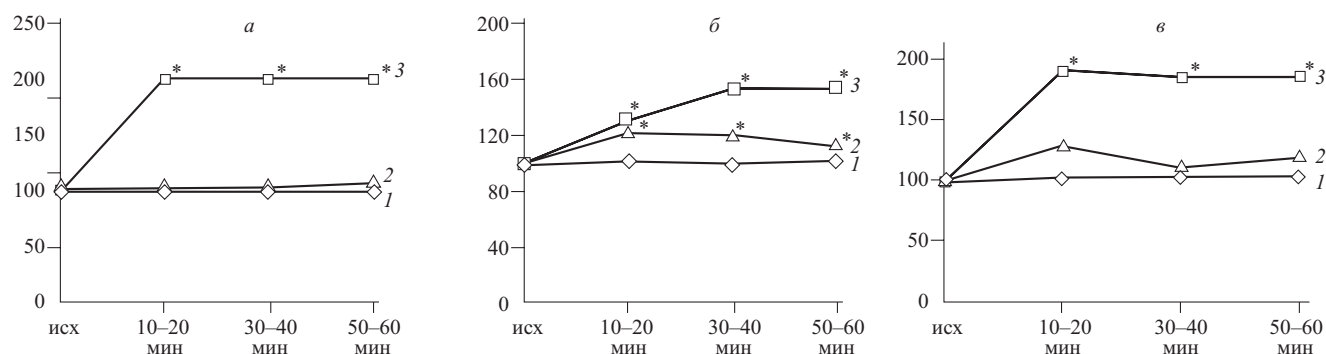
ЛХТ53-91 увеличивает длительность интервала РР и время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) в течение примерно 20 мин после введения, при последующих измерениях эти показатели не пре-

Таблица 1. Влияние ЛХТ53-91 и нибентана на автоматизм синусового узла

Параметры	Время после введения препарата, мин	Контроль	Нибентан, 1 мг/кг	ЛХТ53-91, 0,5 мг/кг
Динамика длительности РР, %	10 – 20	111 ± 7,1	161 ± 11,7*	137 ± 7,6*
	30 – 40	121 ± 4,9	175 ± 10,8*	124 ± 7,0**
	50 – 60	127 ± 7,1	193 ± 14,1*	124 ± 5,2**
Динамика ВВФСУ, %	10 – 20	112 ± 3,1	147 ± 13,9*	131 ± 3,4*
	30 – 40	123 ± 4,4	158 ± 14,1*	127 ± 3,4**
	50 – 60	129 ± 6,9	169 ± 15,1*	133 ± 4,7**

Примечание. Здесь и в табл. 2 отличие достоверно при $p < 0,05$: * — от контроля, ** — от нибентана.

¹ Кафедра госпитальной терапии (зав. — А. А. Александровский) медицинского факультета Мордовского государственного университета, Саранск, 430003, ул. Ульянова, 26.



Влияние ЛХТ53-91 на длительность зубца Р (а), сегмента PQ (б), комплекса QRS (в).

Звездочка — различия статистически значимы по сравнению с контролем. 1 — контроль; 2 — ЛХТ53-91; 3 — нибентан.

вышают аналогичных значений в контроле и меньше, чем в серии с нибентаном (табл. 1).

Нибентан увеличивает длительность зубца Р в 2 раза по сравнению с контрольной серией. Препарат уменьшает скорость проведения в атриовентрикулярном узле на 30–54–52% ($p < 0,001$) и увеличивает длительность интервала QRS на 88–82–82% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем к 10, 30 и 50-й минутам эксперимента соответственно (рисунок).

ЛХТ53-91 не замедляет проведение по предсердиям. Длительность сегмента PQ препарат увеличивает по сравнению с контрольной серией на 27–21–12% ($p < 0,05$) соответственно к 10–20, 30–40, 50–60-й минутам после введения, однако эти значения меньше аналогичных в серии с нибентаном (см. рисунок б). Длительность интервала QRS после введения ЛХТ53-91 увеличивается недостоверно по сравнению с контрольной серией и на 63–74–67% меньше аналогичных значений после инъекции нибентана ($p < 0,05$), (см. рисунок, в).

Нибентан не изменяет продолжительность эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердия. ЭРП атриовентрикулярного узла (АВУ) увеличивается на 74–68–65% ($p < 0,001$), ЭРП желудочка — на 27–28–25% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем соответственно к 10–20, 30–40, 50–60-й минутам после введения (табл. 2). Нибентан удлиняет интервал QT на 45–58–57% ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной серии опытов.

ЛХТ53-91 не изменяет продолжительность ЭРП предсердия, максимальное увеличение ЭРП АВУ достигает 90% ($p = 0,008$), а ЭРП желудочка 62% ($p = 0,0004$) по сравнению с контролем через 10 мин после введения (см. табл. 2). Длительность интервала QT после введения ЛХТ53-91 не превышает аналогичные показатели в контрольной серии опытов, а с 30 мин почти на 50% меньше, чем соответствующие значения после инъекции нибентана (см. табл. 2).

Нибентан не увеличивает порог возбуждения предсердия. Порог возбуждения желудочка через 10 мин после введения увеличивается на 55%; через 30 мин — на 108%; через 50 мин на 65%.

После введения ЛХТ53-91 значения порога возбуждения предсердия и желудочка не отличаются от контрольных.

При сравнении влияния соединений на электрофизиологические параметры сердца заметно, что ЛХТ53-91 имеет более привлекательный спектр электрофизиологических эффектов, чем нибентан.

Автоматизм синусового узла ЛХТ53-91 угнетает только в течение 20 мин после введения, в то время как нибентан увеличивает интервал РР и ВВФСУ на протяжении всего эксперимента (см. табл. 2).

Влияние на проводимость у ЛХТ53-91 выражается лишь в замедлении проведения по атриовентрикулярному узлу. Нибентан в исследуемой дозе резко угнетает проведение по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам (см. рисунок).

ЛХТ53-91 и нибентан оказывают сходное влияние на продолжительность эффективного рефрактерного периода миокарда. Различия заключаются в степени увеличения продолжительности ЭРП АВУ и желудоч-

Таблица 2. Влияние ЛХТ53-91 и нибентана на рефрактерность

Параметры	Время после введения препарата, мин	Контроль	Нибентан, 1 мг/кг	ЛХТ53-91, 0,5 мг/кг
Динамика длительности ЭРП _п , %	10–20	102 ± 2,7	113 ± 4,8	121 ± 20,0
	30–40	107 ± 3,4	115 ± 3,9	119 ± 12,8
	50–60	106 ± 2,8	115 ± 3,9	126 ± 17,1
Динамика длительности ЭРП АВУ, %	10–20	108 ± 7,4	182 ± 1,9*	198 ± 27,1*
	30–40	114 ± 6,3	182 ± 1,9*	151 ± 7,0***
	50–60	119 ± 5,7	184 ± 3,5*	148 ± 8,2***
Динамика длительности ЭРП _ж , %	10–20	103 ± 4,7	130 ± 1,4*	165 ± 11,2***
	30–40	108 ± 4,8	136 ± 2,9*	161 ± 6,2***
	50–60	114 ± 7,3	139 ± 2,9*	159 ± 6,8***
Динамика длительности QT, %	10–20	103 ± 3,2	148 ± 11,4*	123 ± 12,5
	30–40	112 ± 4,3	170 ± 10,8*	116 ± 8,8**
	50–60	113 ± 4,1	170 ± 11,4*	118 ± 7,8**

ков. После введения ЛХТ53-91 длительность ЭРП АВУ увеличивается в меньшей, а ЭРП желудочков в большей степени, чем после инъекции нибентана. Примечательно, что изменения величины интервала QT после введения ЛХТ53-91 не отличаются от изменений в контрольной серии опытов, а нибентан увеличивает QT более чем на 50%.

ЛХТ53-91 не оказывает влияния на возбудимость миокарда, нибентан значительно, почти в 2 раза увеличивает порог возбуждения желудочка.

ВЫВОДЫ

1. ЛХТ53-91 меньше влияет на электрофизиологические параметры сердца, чем нибентан.

2. Включение в структуру нибентана магниевой соли L-аспарагиновой кислоты повышает безопасность соединения при однократном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Г. Глушков, С. П. Голицин, Е. В. Дородникова и др., *Вестн. РАМН*, № 11, 38 – 41 (1998).
2. А. А. Котляров, *Дис...канд. мед. наук.*, Старая Купавна (1995).
3. С. М. Напалкова, *Дис...канд. фарм. наук.*, Саранск (1995).
4. М. Я. Руда, И. Н. Меркулова, А. Э. Тарарак и др., *Кардиология*, № 9, 4 – 15 (1995).
5. М. Я. Руда, И. Н. Меркулова, А. Э. Тарарак и др. *Кардиология*, № 6, 28 – 37 (1996).

Поступила 19.04.2001

EFFECT OF THE NIBENTAN DERIVATIVE LKht5391 ON THE CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS

A. A. Kotlyarov, S. M. Napalkova, V. V. Babin, and S. Ya. Skachilova

Department of Clinical Therapy, Mordvinian State University, ul. Ul'yanova 26, Saransk, Mordvinia, 430003 Russia

The compound LKht5391 (a derivative of nibentan) affects the electrophysiological cardiac parameters to a lower extent than does nibentan. Administered in an effective antiarrhythmogenic dose (comparable with the effective dose of nibentan), LKht5391 produces a less pronounced and shorter negative chronotropic action than does nibentan. The negative dromotropic effect of the compound studied is manifested only in the atrioventricular node, while not influencing conductivity through the atria and ventricles.