

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-15-19

## ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА И ДРОНЕДАРОНА НА ЗАВИСИМОСТЬ ИНТЕРВАЛ — СИЛА СОКРАЩЕНИЙ МИОКАРДА У КРЫС

Д. С. Кондратьева, С. А. Афанасьев, С. В. Попов<sup>1</sup>

Исследовали эффекты антиаритмических препаратов амиодарона и его аналога дронедарона на зависимость интервал — сила папиллярных мышц сердца крыс. Оценивали первое сокращение после периодов покоя (4 – 60 с), экстрасистолические (0,2 – 1,5 с от начала базового сокращения) и постэкстрасистолические сокращения. Анализировали зависимость изменений амплитуды сокращения после тестов до и после перфузии изолированных мышц амиодароном ( $10^{-6}$  М) и дронедароном ( $1,5 \times 10^{-6}$  М) в течение 10 мин. Оба препарата вызывали снижение амплитуды экстрасистолических сокращений на 3 – 8 % и 6 – 12 %, соответственно ( $p < 0,05$ ). На фоне препаратов амплитуда постэкстрасистолических сокращений после коротких экстрасистолических интервалов значительно повышалась (13 – 12 % амиодарон и 6 – 8 % дронедарон) в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Перфузия мышц амиодароном и дронедароном вызывала повышение амплитуды сокращений после периодов покоя (4 – 60 с) на 10 – 75 % и 11 – 46 %, соответственно, по сравнению с интактными папиллярными мышцами. Таким образом, дронедарон снижает возбудимость сарколеммы кардиомиоцитов в большей степени, чем амиодарон. Дронедарон и амиодарон способны повышать постэкстрасистолическую потенциацию и потенциацию, индуцированную периодами покоя, при этом эффект амиодарона более выражен.

**Ключевые слова:** амиодарон; дронедарон; папиллярные мышцы сердца крысы; экстрасистолические и постэкстрасистолические сокращения; периоды покоя.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее эффективным антиаритмическим средством лечения желудочковых и наджелудочковых аритмий является амиодарон [1]. Его относят к III классу антиаритмических препаратов, основной эффект которого связан с блокадой калиевых каналов. Кроме того, этот препарат обладает антиадренергической активностью, а также способен блокировать быстрые натриевые и медленные кальциевые каналы [2]. Однако клиническое применение амиодарона ограничено частым развитием осложнений [4]. В связи с чем был разработан препарат дронедарон, сходный по химической структуре с амиодароном и имеющий лучший профиль безопасности. Особенностью дронедарона является отсутствие в его структуре йодированных остатков, что позволило ослабить эффекты в отношении щитовидной железы, присущие амиодарону [5]. Несмотря на сходство структуры и основных электрофизиологических свойств обоих препаратов, эффективность антиаритмического действия более выражена у амиодарона [10]. Было показано, что амиодарон способствует повышению амплитуды сокращений изолированных полосок миокарда крыс после периодов покоя [3]. Как известно, повышение амплитуды сокращений изолированных полосок миокарда после периодов покоя отражает кальций-аккумулирующую способность саркоплазматического ретикулума (СР) [11].

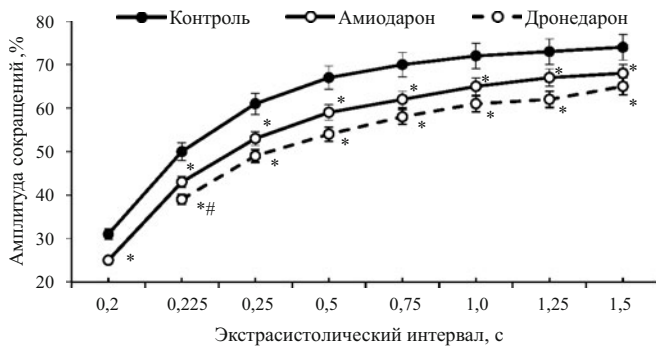
Функциональная активность кальций-транспортующих систем СР является важным компонентом сохранения внутриклеточного гомеостаза ионов кальция. Так, нарушения в работе  $Ca^{2+}$ -АТФазы СР снижают эффективность расслабления кардиомиоцитов [8], а патологические изменения в работе воротных механизмов кальциевых каналов СР (рианодиновых рецепторов) способствуют усилению тока утечки ионов кальция во время диастолы [7]. Это приводит к перегрузке ионами кальция клеток сердца и способствует возникновению триггерной активности кардиомиоцитов. Физиологически функциональная состоятельность СР проявляется в положительной ритмоинотропной зависимости миокарда. Однако влияние амиодарона и дронедарона на зависимость интервал — сила миокарда в настоящее время не достаточно изучено.

В данной работе мы изучали влияние амиодарона и дронедарона на динамику зависимости интервал — сила миокарда крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все исследования проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» Приказа Министерства Здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977 г. Исследование выполнено на 24 интактных крысах-самцах линии Вистар массой 180 – 200 г (Институт цитологии и генетики, Новосибирск). Животных, находящихся под легким эфирным наркозом, обездвигивали смещением шейного

<sup>1</sup> НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а.



**Рис. 1.** Эффекты амиодарона и дронедарона на экстрасистолические сокращения.

По оси абсцисс — ЭИ в секундах; по оси ординат — амплитуда экстрасистолических сокращений в процентах от регулярного сокращения.

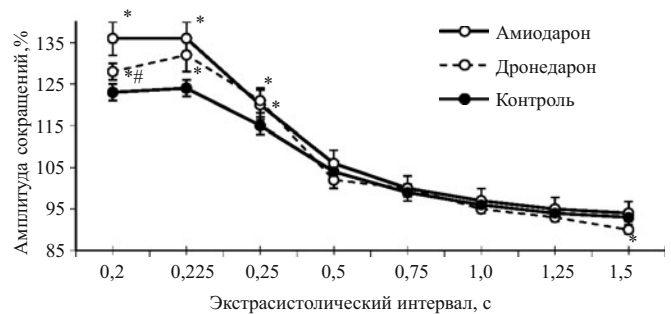
\*  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с контролем;

#  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с группой с амиодароном.

отдела позвоночника, вскрывали грудную клетку, выделяли сердце и помещали его в ледяной раствор Кребса — Хензеляйта (состав приводится ниже). Из левого желудочка выделяли папиллярные мышцы с поперечным сечением 0,5–0,7 мм (диаметр мышц определяли объект-микрометром (Ortech, Германия). Подготовленные мышцы размещали в термостабилизированной ( $36 \pm 0,5$ ) °С проточной камере объемом 1 мл установки для изучения сократительной активности изолированных мышечных препаратов (Standard System For Muscle Investigation, Scientific Instruments GmbH, Germany). Перфузию мышц осуществляли раствором Кребса — Хензеляйта следующего состава (в мМ): NaCl — 120; KCl — 4,8; CaCl<sub>2</sub> — 2,0; Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> — 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; NaHCO<sub>3</sub> — 20,0; глюкоза — 10,0. Оксигенацию раствора проводили карбогеном (O<sub>2</sub> — 95 %, CO<sub>2</sub> — 5 %). Сократительную активность мышц оценивали в изометрическом режиме, используя датчик Force transducer KG-Series (Scientific Instruments GmbH, Германия). Оценивали напряжение, развиваемое мышцей, в пересчете на диаметр изолированной мышцы (мН/мм). Базовую стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс, подаваемыми с частотой 0,5 Гц на платиновые электроды, расположенные в перфузионной камере. Перед началом исследования мышцы 60 мин адаптировали к условиям перфузии и изометрическому режиму.

## 1. Экстрасистолическое воздействие

Для выполнения экстрасистолического воздействия использовали внеочередные электрические импульсы с теми же характеристиками, что и импульсы базовой стимуляции. Воздействие экстрасистолическим импульсом оказывали однократно на фоне базовых сокращений через 0,2; 0,225; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25 и 1,5 с (экстрасистолические интервалы — ЭИ) от начала регулярного стимула. Оценивали амплитуду экстрасистолического и постэкстрасистолического сокращения в процентах от амплитуды базового цикла сокращения — расслабление. Изменение амплитуды экстрасистолического сокращения



**Рис. 2.** Влияние амиодарона и дронедарона на амплитуду постэкстрасистолических сокращений папиллярных мышц сердца крысы

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с контролем;

#  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с группой с амиодароном.

в ответ на внеочередной электрический импульс характеризует возбудимость сарколеммы. Величина амплитуды постэкстрасистолического сокращения характеризует способность СР аккумулировать ионы Ca<sup>2+</sup>, дополнительно поступающие в миоплазму при внеочередном возбуждении [13].

## 2. Воздействие периодами покоя

Воздействие периодами покоя выполняли на фоне базовой частоты стимуляции. Электрическую стимуляцию мышц прекращали на 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30 и 60 с (периоды покоя). Измеряли амплитуду базового и первого после периода покоя цикла сокращения — расслабление. Оценивали динамику механической реституции как зависимость амплитуды первого после периода покоя цикла сокращения — расслабление от продолжительности периодов покоя. Показано, что такой методический подход позволяет оценить способность СР кардиомиоцитов освобождают и поглощают Ca<sup>2+</sup> в ходе одиночного цикла сокращения — расслабление [11]. Известно, что в зависимости от состояния СР во время периода покоя происходит накопление или потеря Ca<sup>2+</sup> структурами СР. При возобновлении стимуляции изменение пула Ca<sup>2+</sup> в СР отражается на амплитуде первого сокращения после периода покоя [11].

Исследовали амиодарон (Sanofi-Aventis) в форме раствора для инфузий, который добавляли в раствор Кребса — Хензеляйта в объеме, соответствующей концентрации  $10^{-6}$  М.

Таблетки дронедарона (Sanofi-Aventis) растирали в ступке, затем растворяли в небольшом количестве метилового спирта, полученную взвесь разводили раствором Кребса — Хензеляйта в объеме, который соответствовал концентрации вещества  $1,5 \times 10^{-6}$  М в инкубационной среде. Конечная концентрация метанола в перфузионном растворе не превышала  $3,12 \times 10^{-14}$  М.

Полученные данные обрабатывали статистически ( $M \pm SEM$ ). Достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому критерию U Манна — Уитни.

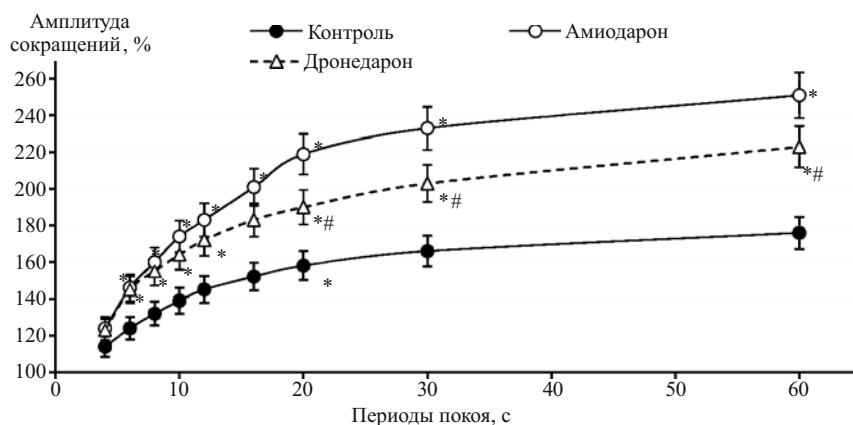


Рис. 3. Механическая реституция папиллярных мышц сердца крыс в присутствии амиодарона и дронедарона.

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с контролем; #  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с группой с амиодароном.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что перфузия папиллярных мышц амиодароном приводила к статистически значимому снижению амплитуды экстрасистолических сокращений миокарда крыс (рис. 1). Так, на фоне амиодарона внеочередная стимуляция мышц через 0,2 с вызвала возникновение экстрасистолического сокращения на 6 % ( $p < 0,05$ ) меньше по амплитуде, чем сокращение, индуцированное аналогичным воздействием в контрольных условиях. Внеочередное воздействие через 0,225 с в условиях применения амиодарона индуцировало появление экстрасистолического сокращения с меньшей амплитудой на 7 % ( $p < 0,05$ ). Использование амиодарона при ЭИ 0,25; 0,5 и 0,75 с вызывало снижение амплитуды экстрасистол на 8 % ( $p < 0,05$ ). Обработка мышц амиодароном приводила к снижению амплитуды экстрасистолических сокращений на 6 % ( $p < 0,05$ ) на длинных ЭИ (1,25 и 1,5 с) по сравнению с амплитудой сокращений в контрольных условиях.

Перфузия мышц дронедавроном также способствовала снижению амплитуды экстрасистолических сокращений по сравнению с аналогичными воздействиями в контрольных условиях (рис. 1). При этом эффект снижения амплитуды экстрасистолического сокращения наблюдался на всех используемых ЭИ. Более того, мы обнаружили, что на фоне дронедарона после ЭИ длительностью 0,2 с не удавалось индуцировать внеочередной инотропный ответ. На ЭИ длительностью 0,225; 0,25 и 0,5 с снижение амплитуды составляло 6, 8 и 9 % относительно контрольных значений, соответственно ( $p < 0,05$ ), а на длинных интервалах (1; 1,25 и 1,5 с) различие составляло 12, 12 и 10 %, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Динамика зависимости постэкстрасистолического сокращения изолированных папиллярных мышц сердца крыс от длительности ЭИ на фоне препаратов представлена на рис. 2. Так, на фоне амиодарона после коротких ЭИ (0,2; 0,225 с) постэкстрасистолический инотропный ответ был потенцирован и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышал амплитуду базового сокращения на 36 % на обоих указанных ЭИ. При этом превышение постэкстрасистолической потенции контрольных значе-

ний на фоне амиодарона составило 13 и 12 % ( $p < 0,05$ ). После более длинных ЭИ мы не наблюдали значимых изменений амплитуды постэкстрасистолических сокращений по сравнению с контрольными значениями.

Использование дронедарона также способствовало достоверному повышению амплитуды постэкстрасистолических сокращений после коротких ЭИ (рис. 2). Так, при ЭИ 0,2; 0,225 и 0,25 с амплитуда постэкстрасистолического сокращения превышала аналогичные сокращения в контрольных условиях на 5, 8 и 6 % ( $p < 0,05$ ), соответственно. Однако после длинных ЭИ на фоне дронедарона амплитуда постэкстрасистолических сокращений значимо не изменилась.

Воздействие периодами покоя показало, что амплитуда инотропного ответа мышц в контрольных условиях превышала амплитуду базового сокращения и при увеличении длительности периода покоя нарастала (рис. 3). На фоне амиодарона эффект потенциации также наблюдался и также с увеличением длительности периодов покоя нарастал. Однако эффект потенциации в условиях действия амиодарона значительно превышал контрольные значения. Так, после периода покоя 4 с амплитуда сокращений на фоне амиодарона повышалась на 24 % от значений базовых сокращений, тогда как в контрольных условиях потенция была только 14 % ( $p < 0,05$ ). После периода покоя длительностью 20 с амплитуда сокращений в условиях перфузии мышц амиодароном превышала контрольные значения на 61 %, после 30 с — на 67 % и после 60 с — на 75 % ( $p < 0,05$ ).

При использовании дронедарона также наблюдалось превышение потенциации сокращений контрольных папиллярных мышц, индуцируемых периодами покоя (рис.3). Так, после 4 с покоя сокращения составляли  $(124 \pm 9,67)$  %, что на 9 % выше, чем до применения препарата  $(114 \pm 7,87)$  %. При длительности периода покоя 10 с инотропный ответ мышц увеличился на 64 %, тогда как в контроле потенция составляла только  $(39 \pm 1,95)$  %. На фоне дронедарона период покоя длительностью 20 с индуцировал повышение потенции инотропного ответа на 90 %, что превышало контрольные значения на 32 %. После 30 и 60 с периодов покоя

превышение контрольной потенции составляло 37 и 47 %, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Сравнение эффектов препаратов на инотропную реакцию после периодов покоя показало, что в периоды покоя до 12 с потенция препаратов достоверно не отличается, однако после 16 с покоя эффект амиодарона на потенцию значительно более выражен и превышает действие дронедарона на 18 % ( $p < 0,05$ ). При более продолжительных периодах покоя (20, 30, 60 с) разница между эффектами препаратов увеличилась и составляла 29, 30, 29 %, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Результаты настоящего исследования позволили обнаружить, что амиодарон и дронедазон способны снижать возбудимость кардиомиоцитов, что выражалось в снижении амплитуды экстрасистолических сокращений, при этом эффект дронедарона был более выражен. Оба препарата способны усиливать постэкстрасистолическую потенцию и потенцию, индуцированную периодами покоя.

Как известно, вызвать самостоятельное экстрасистолическое сокращение изолированной мышцы в период между регулярными сокращениями возможно, если внеочередной стимул наносится в период относительной рефрактерности потенциала действия одиночного цикла сокращения — расслабление. При этом чем меньше экстрасистолический интервал, тем ближе стимул наносится к периоду абсолютной рефрактерности, тем меньше возможности вызвать сокращение мышцы. Кроме того, снижение амплитуды экстрасистолического сокращения может свидетельствовать об активации меньшего количества потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Как показали наши исследования, амиодарон и дронедазон достоверно снижают амплитуду экстрасистолического сокращения, что может быть связано с их влиянием на калиевые каналы и удлинением потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Кроме того, снижение амплитуды экстрасистолического сокращения может быть связано с частичной блокадой кальциевых каналов сарколеммы кардиомиоцитов. Вместе с тем обнаружено, что дронедазон подавлял амплитуду экстрасистолических сокращений в большей степени, чем амиодарон. И более того, на фоне дронедарона внеочередной импульс через 0,2 с вообще не индуцировал возникновение экстрасистолического сокращения. Данный эффект дронедарона может быть связан с его более выраженным блокирующим влиянием на натриевые каналы, поскольку известно, что этот препарат в 10 раз оказывает более сильное блокирующее действие на ионные натриевые токи  $[I_{Na}]$ , чем амиодарон [9].

Согласно современным представлениям, эффекты постэкстрасистолической потенции и потенции после периодов покоя характеризуют функциональную активность саркоплазматического ретикула [11, 13]. В соответствии с этим можно предположить, что амиодарон и дронедазон способны воздействовать не только на рецепторы и ионные каналы сарколеммы, но также модулировать состояние внутриклеточных  $Ca^{2+}$ -транспортных систем саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов. Это обстоятельство, возможно, является важным фактором, способствующим высокой антиарит-

мической активности этих препаратов. Известно, что внутриклеточные механизмы возникновения триггерной активности, индуцирующие появление аритмий, связаны с перегрузкой кардиомиоцитов свободными ионами кальция [14].

Такие формы аритмий лежат в основе феномена задержанных постдеполяризаций (ЗПД). Установлено, что ЗПД индуцируются спонтанным диастолическим выбросом ионов кальция из СР [12]. Доказано, что количество освобожденного  $Ca^{2+}$  из СР коррелирует с амплитудой ЗПД [12]. Спонтанный диастолический выброс  $Ca^{2+}$  из СР может происходить в результате перегрузки внутриклеточного депо ионами кальция в интактном миокарде [12] или в результате изменений функций и/или структуры кальциевых каналов (рианодиновых рецепторов) кардиомиоцитов при сердечной недостаточности [7]. Известно, что гиперактивация симпато-адреналовой системы может приводить к гиперфосфорилированию протеинкиназы А ррианодиновых рецепторов и последующей реорганизации их макромолекулярной структуры. В результате этого кальциевые каналы СР частично переходят в открытое состояние, что способствует току утечки  $Ca^{2+}$  из СР во время диастолы [7]. Такие кальциевые “волны” могут индуцировать деполяризацию мембраны и, соответственно, триггерную активность клеток. В то же время кальциевые “волны” могут стать триггером сами по себе по механизму  $Ca^{2+}$ -активируемого выброса  $Ca^{2+}$  из СР. Мы обнаружили, что амиодарон и дронедазон повышают кальций-аккумулирующую способность СР. Так, обладая слабым отрицательным инотропным действием, оба препарата значительно повышали амплитуду постэкстрасистолических и сокращений, индуцированных периодами покоя. Известно, что повышение амплитуды сокращений является результатом повышения количества ионов кальция, участвующего в процессе сокращения [11]. Вероятно, изучаемые препараты способны активировать работу  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы, осуществляющей обратный захват  $Ca^{2+}$ , и/или увеличивать скорость транспорта  $Ca^{2+}$  в СР из мест захвата в места выброса. С другой стороны, изучаемые препараты могут уменьшать свободный ток утечки, что также позволяет удерживать ионы кальция в СР во время периодов покоя, и, соответственно, увеличивать потенцию сокращений. Эти эффекты могут способствовать снижению избыточного количества ионов кальция в саркоплазме и уменьшать аритмогенные осцилляции кальция в клетке, тем самым оказывая эффективное противояритмическое действие при возникновении аритмий в результате ЗПД.

Результаты представленных исследований показали, что амиодарон и дронедазон способны оказывать влияние на функциональную активность СР и, тем самым, воздействовать на внутриклеточный транспорт ионов кальция. Это предположение согласуется с нашими предыдущими исследованиями с использованием кофеина [3]. Известно, что кофеин стимулирует освобождение ионов кальция из СР, вызывая кратковременное повышение амплитуды сокращений с последующим её угнетением в результате истощения пула  $Ca^{2+}$  в СР [15]. Показано, что предварительная обработка мышц кофеином вызывала отмену постэкстрасистолической потенции и потен-

циации, индуцируемой периодами покоя [3]. При этом на фоне кофеина амиодарон-индуцированная постэкстрасистолическая потенциация и потенциация, индуцируемая покоем, полностью нивелировались. Эти данные позволяют предполагать, что амиодарон-индуцированное повышение постэкстрасистолической потенциации и потенциации, индуцируемой покоем, реализуются именно в результате повышения кальций-аккумулирующей функции СР.

Таким образом, эффекты амиодарона и дронедаарона на динамику зависимости интервал — сила сходны, оба препарата повышают постэкстрасистолическую потенциацию и потенциацию, индуцируемую покоем. Эти данные позволяют предполагать существование еще одного свойства у антиаритмических препаратов III класса дронедаарона и амиодарона — модулировать внутриклеточный транспорт ионов кальция, влияя на кальций-аккумулирующую способность СР. Это свойство является, несомненно, положительным, и, возможно, способствует высокой антиаритмической активности этих препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. В условиях *in vitro* дронедаарон в концентрации  $1,5 \times 10^{-6}$  М при 10 мин перфузии снижает возбудимость сарколеммы кардиомиоцитов папиллярных мышц сердца крыс в большей степени, чем амиодарон в концентрации  $10^{-6}$  М, при тех же условиях перфузии (на 6 – 12 % vs 3 – 8 %,  $p < 0,05$ ).

2. При 10 мин перфузии амиодарон в концентрации  $10^{-6}$  М оказывает более выраженное действие на постэкстрасистолическую потенциацию и инотропный ответ после периодов покоя, чем дронедаарон в концентрации  $1,5 \times 10^{-6}$  М.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. П. Голицын, *Тер. архив*, **83**(8), 25 – 33 (2011).

2. В. С. Кузьмин, Л. В. Розенштраух, *Кардиология*, **50**(7), 62 – 63 (2010). <http://www.cardio-journal.ru/ru/archive/article/2536>.
3. S. A. Afanasiev, D. S. Kondratyeva, S. V. Popov, R. E. Batalov, *Pharmac. Pharm.*, **3**(3), 308 – 315 (2012); <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=20613>.
4. S. Danzi, I. Klein, *J. Intensive Care Med.*, **30**(4), 179 – 85 (2015); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067547>.
5. G. M. De Ferrari, V. Dusi, *Expert Opin. Drug Saf.*, **11**(6), 1023 – 1045 (2012); <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2012.722994?journalCode=ieds20>
6. G. Frommeyer, L. Eckardt, P. Milberg, *Wien. Med. Wochenschr.*, **162**(13 – 14), 283 – 286 (2012); <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10354-012-0104-1>.
7. W. E. Louch, J. Hake, H. K. Mørk, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, № 58, 41 – 52 (2013); doi: 10.1016/j.jmcc.2013.01.014.
8. L. S. Maier, C. Wahl-Schott, W. Horn, et al., *Cardiovasc. Res.*, **67**(4), 636 – 646 (2005); <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/67/4/636.long>.
9. C. Patel, G. X. Yan, P. R. Kowey, *Circ.*, **120**(7), 636 – 644 (2009); doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.858027.
10. J. P. Piccini, V. Hasselblad, E. D. Peterson, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**(12), 1089 – 1095 (2009); doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.085.
11. B. Pieske, M. Sütterlin, S. Schmidt-Schweda, et al., *J. Clin. Invest.*, **98**(3), 764 – 776 (1996); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507487/pdf/980764.pdf>.
12. K. Schlotthauer, D. M. Bers, *Circ. Res.*, **87**(9), 774 – 780 (2000); <http://circres.ahajournals.org/content/87/9/774.long>.
13. D. V. Vassallo, E. Q. Lima, P. Campagnaro, et al., *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **28**(3), 377 – 383 (1995); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520535>.
14. L. H. Xie, J. N. Weiss, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **297**(3), H997 – H1002 (2009); doi: 10.1152/ajpheart.00390.2009.
15. R. Zucchi, F. Ronca, S. Ronca-Testoni, *Pharmacol. Ther.*, **89**(1), 47 – 65 (2001); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316513>.

Поступила 17.10.17

## EFFECTS OF AMIODARONE AND DRONEDARONE ON THE CONTRACTION FORCE – INTERVAL RELATIONSHIP IN RAT MYOCARDIUM

D. S. Kondrat'eva, S. A. Afanas'ev, and S. V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk Medical Research Center, Russian Academy of Sciences, ul. Kievskaya 111a, Tomsk, 634012 Russia

The effects of amiodarone and dronedarone on the force – interval relationship of the left ventricular papillary muscles of male Wistar rats were studied. At a basal stimulation frequency of 0.5 Hz, contractile parameters of the first twitch after increasing rest intervals (4 – 60 sec) and extrasystolic (0.2 – 1.5 sec from base titch) and post-extrasystolic contractions were evaluated. The inotropic response to test stimulation was evaluated before and after muscle perfusion with amiodarone (1 mM) and dronedarone (1.5 mM) containing solutions for 10 min. The presence of amiodarone or dronedarone decreased the amplitude of extrasystolic contractions of the papillary muscles by 3 – 8% and 6 – 12% ( $p \leq 0.05$ ), respectively. In the presence of amiodarone and dronedarone, the amplitudes of post-extrasystole contractions after the short extrasystolic intervals increased by 13 – 12% and 6 – 8% ( $p \leq 0.05$ ), respectively, as compared to control. Amiodarone and dronedarone increased the amplitudes of post-rest contractions by 10 – 75% and 11 – 46% ( $p \leq 0.05$ ), respectively, as compared to control. Dronedarone decreased the excitation ability of cardiomyocyte sarcolemma to a greater degree than did amiodarone. Both amiodarone and dronedarone augmented the post-extrasystolic and post-rest potentiation. The effect of amiodarone on the post-extrasystolic and post-rest potentiation was greater than that of dronedarone.

**Keywords:** amiodarone; dronedarone; papillary muscles; rats; extrasystolic contractions; postextrasystolic contractions; rest periods.