

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АММОНИЕВОГО ПРОИЗВОДНОГО ЛИДОКАИНА ЛХТ-12-02

Д. С. Блинов¹, В. П. Балашов¹, Л. Н. Сернов², В. Н. Казаченко³,
Е. В. Блинова¹, Л. А. Белова¹, М. Е. Асташев³

В результате электрофизиологического изучения эффектов четвертичного производного лидокаина ЛХТ-12-02 на интактном сердце кошек, изолированных ионных каналах большого прудовика установлено, что соединение проявляет свойства антиаритмического средства IВ класса по систематике Vaughan-Williams. Соединение не угнетает автоматизм нотопопного водителя ритма, при синусовом ритме не влияет на проводимость в желудочках, предсердиях и атриовентрикулярном узле, не удлиняет рефрактерность предсердий и атриовентрикулярного узла, увеличивает эффективный рефрактерный период желудочков. ЛХТ-12-02 угнетает скорость быстрой деполяризации потенциала действия, не влияя на его продолжительность. Соединение не влияет на проводимость калиевых каналов.

Ключевые слова: ЛХТ-12-02, потенциал действия, ионные токи, электрофизиологические эффекты

ВВЕДЕНИЕ

ЛХТ-12-02 — новое соединение, показавшее в эксперименте высокую эффективность в лечении и профилактике желудочковых нарушений ритма ишемического генеза. Продолжительность его эффекта составляет 5–10 ч после однократной внутривенной инъекции [3]. При этом ЛХТ-12-02 свойственна высокая гемодинамическая безопасность [2]. Несмотря на проведенные исследования спектра противоаритмического действия соединения [4], механизм реализации его фармакологической активности не изучался. В связи с этим цель настоящей работы состояла в исследовании комплекса электрофизиологических свойств препарата с установлением механизма его противоаритмического действия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали субстанцию ЛХТ-12-02 [N-аллил-N-(2, 6-диметилфениламинокарбонилметил)морфолиний бромид] (ВНЦ БАВ, Россия) [3]. Влияние ЛХТ-12-02 на возбудимость, рефрактерность предсердий и желудочков, автоматизм водителя сердечного ритма, проводимость волны возбуждения по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам изучали в опытах на половозрелых наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг внутривенно) и переведенных на управляемое дыхание кошкам по методу [6]. Стимуляцию сердца проводили с помощью кардиостимулятора Кордэлектро (Латвия) по-

средством платиновых электродов, наложенных на предсердия и желудочки. Регистрацию электрограммы осуществляли при помощи самописца ЭЛКАР-2А (Россия). Соединение ($n = 7$) вводили в эффективной противоаритмической дозе — 2,1 мг/кг [3]. Контрольная группа состояла из 10 животных.

Влияние ЛХТ-12-02 на калиевую проводимость исследовали на потенциалзависимых калиевых каналах задержанного выпрямления в изолированных нейронах из околоплоточного кольца ганглиев большого прудовика, используя метод точечной фиксации потенциала.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием стандартных пакетов программ Excel, Statistics 5,5 для Windows 98. Достоверность изменений электрофизиологических параметров оценивали методом *t*-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок [5].

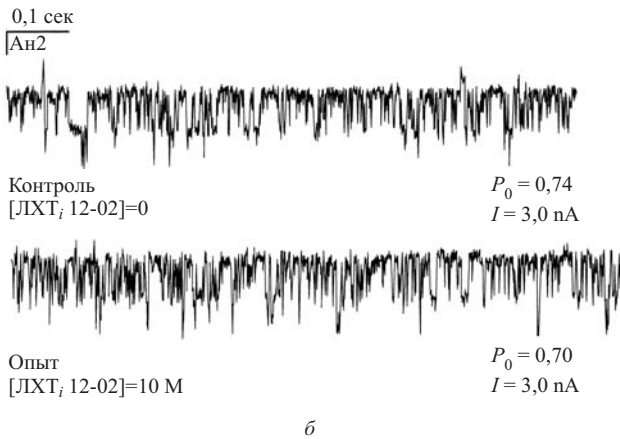
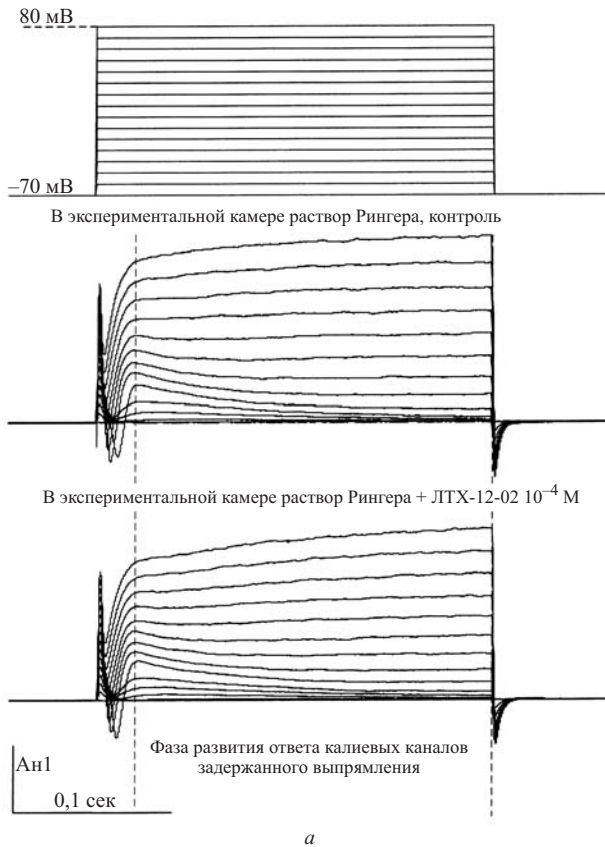
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрофизиологические исследования на кошках (табл. 1) показали, что как и классические представители антиаритмиков IВ и III классов [7], ЛХТ-12-02 не влияет на автоматизм нотопопного водителя ритма (продолжительность интервала РР и время восстановления функции синусового узла), не угнетает проводимость по предсердиям, желудочкам и атриовентрикулярному узлу (длительность интервалов Р, PQ, QRS). Соединение не вызывает изменения возбудимости предсердий и желудочков. В отличие от антиаритмиков — блокаторов калиевых каналов, ЛХТ-12-02 не влияет на продолжительность эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий и атриовентрикулярного узла, но увеличивает ЭРП желудочков — на 20 % через 10 мин ($p < 0,05$) и на 34 % через 30 мин ($p < 0,05$) после введения.

¹ Кафедра медицинской биологии (зав. — проф. В. П. Балашов) Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.

² Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна.

³ Институт биофизики клетки РАН, Пушкино, 142290, Московская обл., ул. Институтская, 3.



Запись токов через калиевые каналы нейрона прудовика в конфигурации "whole-cell" (а) и через фрагмент мембраны, содержащей 3 одиночных калиевых канала (б).

Протокол эксперимента: прямоугольные импульсы длительностью 0,25 сек, напряжением от -70 до 80 мВ с шагом 10 мВ.

Эксперименты, проведенные методом точечной фиксации потенциала на потенциалзависимых калиевых каналах задержанного выпрямления, показали, что ЛХТ-12-02 не оказывает влияния на характеристики этих каналов при его применении, как с внутренней, так и с наружной стороны клеточной мембраны в концентрациях вплоть до 10^{-4} М. На рисунке (а) представлены записи токов через клеточную мембрану нейрона прудовика (эксперимент на целой клетке, конфигурация «whole-cell») при приложении к мемб-

ране ступеньки напряжения от -70 мВ до 80 мВ с шагом 10 мВ длительностью 0,25 с (потенциал покоя клетки -70 мВ). Видно, что добавление 10^{-4} М ЛХТ-12-02 не приводит к блокаде калиевых токов, протекающих через потенциалзависимые калиевые каналы задержанного выпрямления. Отмечается лишь небольшое уменьшение токов (порядка 15 % для потенциала 80 мВ), что скорее всего вызвано временным ухудшением состояния клетки или изменением внутриклеточного ионного состава за счет диффузии раствора из пипетки. Данный процесс наблюдался в ходе всего эксперимента и являлся временной тенденцией.

На рисунке (б) представлены записи калиевых токов через фрагмент клеточной мембраны, содержащей 3 одиночных потенциалзависимых калиевых канала, а также амплитуды токов одиночных каналов (I) и вероятности нахождения данных каналов в открытом состоянии (P_0 , справа от соответствующих записей). Соединение в данном случае действует с внутренней стороны мембраны. Трансмембранный потенциал во всех случаях был равен 0 мВ. Видно, что применение ЛХТ-12-02 в концентрации 10^{-4} М не оказывает заметного влияния на активность каналов.

Таблица 1. Динамика электрофизиологических параметров сердца кошек на фоне введения ЛХТ-12-02

Параметры	Серия	В % к исходному через ... после введения		
		10 - 20 мин	20 - 30 мин	40 - 50 мин
PP	Контроль	111 ± 6	121 ± 4	128 ± 5
	ЛХТ-12-02	107 ± 4	114 ± 7	116 ± 7
ВВФСУ	Контроль	117 ± 3	123 ± 4	124 ± 7
	ЛХТ-12-02	112 ± 7	114 ± 6	122 ± 11
P	Контроль	100	100	100
	ЛХТ-12-02	100	103 ± 3	106 ± 7
PQ	Контроль	102 ± 2	100	100
	ЛХТ-12-02	104 ± 5	111 ± 9	111 ± 9
QRS	Контроль	103 ± 3	103 ± 3	103 ± 3
	ЛХТ-12-02	103 ± 11	108 ± 8	108 ± 8
ЭРП предсердий	Контроль	102 ± 3	107 ± 3	112 ± 5
	ЛХТ-12-02	110 ± 6	118 ± 5	119 ± 5
ЭРП атрио-вентрикулярного узла	Контроль	108 ± 7	114 ± 6	125 ± 12
	ЛХТ-12-02	112 ± 3	120 ± 4	130 ± 8
ЭРП желудочков	Контроль	103 ± 4	108 ± 4	120 ± 5
	ЛХТ-12-02	120 ± 5*	134 ± 5*	145 ± 7*
Порог возбуждения предсердий	Контроль	112 ± 12	112 ± 12	112 ± 12
	ЛХТ-12-02	134 ± 5	141 ± 6*	142 ± 8*
Порог возбуждения желудочков	Контроль	116 ± 1	123 ± 7	130 ± 5
	ЛХТ-12-02	121 ± 5	131 ± 7	139 ± 8

Примечание: * — различия с контролем достоверны при $p < 0,05$; ЭРП — эффективный рефрактерный период, ВВФСУ — время восстановления функций синусного узла.

Таблица 2. Электрофизиологические эффекты ЛХТ-12-02 и классических антиаритмиков

Класс антиаритмиков	Возбудимость миокарда желудочков	Проводимость по желудочкам*	Автоматизм синусового узла	Рефрактерность желудочков	Быстрый натриевый ток	Калиевый ток
IA (хинидин)	↓	↓	↓	↑↑	↓↓	↓
IB (лидокаин)	↔	↔	↓	↑	↓↓	↔
IC (этацин)	↓↓	↓↓	↓	↑↑	↓↓	↔
II (пропранолол)	↓	↓	↓↓↓	↑	↔	↔
III (кордарон)	↔	↔	↔	↑↑	↔	↓↓
IV (верапамил)	↔	↓	↓↓↓	↑	↔	↔
ЛХТ-12-02	↓	↔	↔	↑↑	↓↓	↔

Примечание: ↓ — умеренное подавление, ↓↓ — высокое подавление, ↓↓↓ — сверхвысокое подавление; ↔ — отсутствует изменение параметра, ↑ — умеренное повышение, ↑↑ — высокое повышение; * — параметры регистрировали при синусовом ритме.

Сравнивая электрофизиологические свойства ЛХТ-12-02, выявленные в нашем исследовании, с электрофизиологическими свойствами “классических” представителей различных групп антиаритмиков по классификации Vaughan-Williams (табл. 2), можно определить место исследуемого соединения в ней. Поскольку ЛХТ-12-02 не угнетает функцию водителя ритма, его нельзя отнести к II и IV классам антиаритмиков; отсутствие отрицательного дромотропного эффекта при синусном ритме и удлинения потенциала действия с большой долей уверенности позволяет заключить, что четвертичное производное лидокаина не принадлежит к хинидиноподобным препаратам и препаратам IC класса. В то же время, нами установлено, что, ЛХТ-12-02 проявляет свойства блокаторов натриевых каналов. Поскольку ЛХТ-12-02 не угнетает калиевый ток через ионные каналы задержанного выпрямления изолированных нейронов большого прудовика при нанесении с наружной и внутренней поверхностей мембраны, соединение проявляет свойства представителей IB класса антиаритмиков по классифика-

ции Vaughan-Williams [8] и по механизму действия подобно кватернидину [1].

ВЫВОД

Аммониевое производное лидокаина ЛХТ-12-02 обладает свойством антиаритмического средства IB класса по систематике Vaughan-Williams.

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 03-04-48241а).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Балашов, Д. С. Блинов, В. Н. Казаченко и др., *Бюл. экпер. биол.*, **10**(128), 414 – 416 (2005).
2. Д. С. Блинов, В. П. Балашов, *Вестн. аритмол.*, **36**, 58 – 60 (2004).
3. Д. С. Блинов, В. П. Балашов, Л. Н. Сернов и др., Патент РФ № 2258700 (20.08.2005).
4. О. Н. Букаев, *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*, (2004).
5. Л. Закс, *Статистические вычисления*, Статистика, Москва (1978).
6. А. А. Котляров, *Рос. кардиол. ж.*, **1**, 53 – 55 (2002).
7. E. M. Vaughan-Williams, *J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 964 – 977.

Поступила 05.04.06

THE MECHANISM OF ANTIARRHYTHMIC ACTION OF A NEW AMMONIUM DERIVATIVE OF LIDOCAINE (LKHT-12-02)

D. S. Blinov¹, V. P. Balashov¹, L. N. Sernov², V. N. Kazachenko³, E. V. Blinova¹, L. A. Belova¹, and M. E. Astashev³

¹ Department of Medical Biology, Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000, Russia

² All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450, Russia

³ Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow oblast, 142292, Russia

The results of electrophysiological investigation of the effects of LKHT-12-02 (a quaternary ammonium derivative of lidocaine) on the intact cat heart and the isolated ion channels of *Lymnaea stagnalis* snail showed that this compound belongs to class IB antiarrhythmic agents (Vaughan – Williams classification). The drug does not suppress the automatic nonmonotonic rhythm driver, does not influence the conductance in ventricles, auricles, and atrioventricular node in the sinus rhythm, and does not elongate the effective refractory period of the auricles and atrioventricular node. LKHT-12-02 decreases the rate of fast depolarization of the action potential, while not reducing its duration. The compound does not influence the conduction of sodium ion channels.