

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИБЕНТАНА ПРИ ВАГОТОНИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е. П. Попова, В. В. Лысковцев, Н. В. Каверина¹

Антиаритмический препарат III класса нибентан изучен в опытах на наркотизированных собаках на модели ваготонической фибрилляции предсердий. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан сохраняет способность удлинять реполяризацию желудочков и увеличивать рефрактерность. Сохраняется также его частотно-независимое действие на эффективный рефрактерный период предсердий. Нибентан не влияет на проведение по системе Гиса-Пуркинью и устраняет брадикардию, вызываемую стимуляцией блуждающего нерва. Препарат замедляет проведение по предсердиям и этот эффект сохраняется на фоне стимуляции блуждающего нерва. Нибентан предотвращает ваготоническую фибрилляцию предсердий.

Ключевые слова: ваготоническая фибрилляция предсердий, блуждающий нерв, антиаритмические препараты, нибентан

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий часто встречается в клинической практике. В настоящее время врачи не располагают достаточным количеством эффективных препаратов, быстро купирующих фибрилляцию предсердий и в результате этого предотвращающих развитие тромбоэмболических осложнений [9 – 11]. Это является основанием для поиска новых препаратов, эффективных при фибрилляции предсердий. В последнее время при фибрилляции предсердий стали применять антиаритмические препараты III класса — ибутилид и дофетилид [7, 8]. Особенно эффективными оказались препараты III класса, сохраняющие свое действие при высокой частоте сердечных сокращений, то есть частотно-независимые [1, 4, 16, 17]. В эксперименте и клинике установлено, что важную роль в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий играет повышение тонуса блуждающего нерва [13, 14]. На фоне стимуляции блуждающего нерва наблюдается укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий, что создает условия для развития аритмий по механизму *re-entry* [6, 19]. Антиаритмические препараты III класса благодаря способности увеличивать рефрактерность оказались эффективными на экспериментальных моделях ваготонической фибрилляции предсердий [12, 18, 19]. Кроме того, в исследованиях последних лет установлено, что действие некоторых препаратов III класса связано с блокадой калиевого тока, активируемого через M_2 -холинорецепторы сердца ацетилхолином [$I_{K_{ACH}}$]. Благодаря наличию ан-

тихолинергических свойств они высокоэффективны при фибрилляции предсердий [15, 20, 21].

В ЦХЛС-ВНИХФИ и РКНПК МЗ РФ синтезирован и изучен препарат нибентан, принадлежащий к классу III антиаритмического действия по классификации Vaughan-Williams. Он вызывает увеличение длительности потенциала действия за счет угнетения выходящего калиевого тока без изменения скорости нарастания переднего фронта потенциала действия *in vitro*, а также увеличение рефрактерных периодов предсердий и желудочков и не влияет на проведение [4]. В экспериментах на собаках показано, что нибентан увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий и желудочков независимо от частоты навязанного ритма. У пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий нибентан восстанавливал синусовый ритм в 80 % случаев [3]. Нибентан проявляет антихолинергические свойства [5] и блокирует активируемый ацетилхолином калиевый ток $I_{K_{ACH}}$.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффектов нибентана при фибрилляции предсердий, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва, в опытах на наркотизированных собаках.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных наркотизированных собаках массой 5,5 – 9 кг ($n = 5$). Животных интубировали и переводили на искусственное дыхание с помощью аппарата Фаза (Россия). Правую бедренную вену катетеризировали для введения препаратов. Правый блуждающий нерв выделяли и пересекали. Ниже места разреза в периферическую часть отрезка блуждающего нерва вводили игольчатый биполярный стимулирующий электрод с межэлектродным расстоянием

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

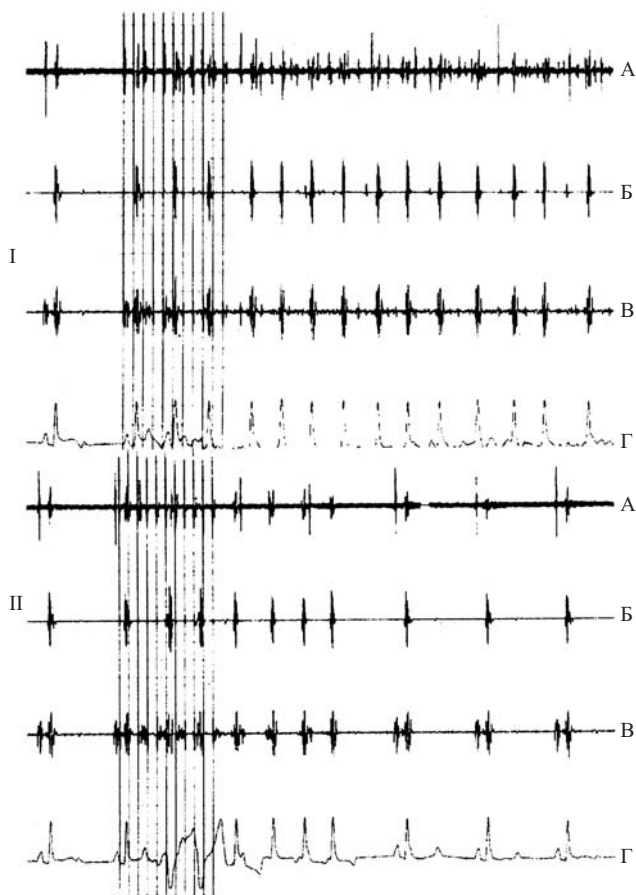


Рис. 1. Противофибрилляторное действие нибентана (0,25 мг/кг внутривенно) в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

А — электрограмма предсердий; калибровка 10 мм/мВ; Б — электрограмма желудочков; калибровка 20 мм/мВ; В — электрограмма пучка Гиса; калибровка 10 мм/мВ; Г — электрокардиограмма во II стандартном отведении; калибровка 10 мм/мВ.
 I — контроль: развивается фибрилляция предсердий после стимуляции предсердий на фоне раздражения периферического отрезка блуждающего нерва длительностью более 30 с. II — после введения нибентана: фибрилляция предсердий не развивается после стимуляции предсердий на фоне раздражения блуждающего нерва.

ем 0,5 см. Стимуляцию блуждающего нерва проводили с помощью стимулятора ЭСЛ-2 (Россия).

Все эксперименты начинали с определения зависимости замедления синусового ритма от частоты стимуляции вагуса. Стимуляцию проводили прямоуголь-

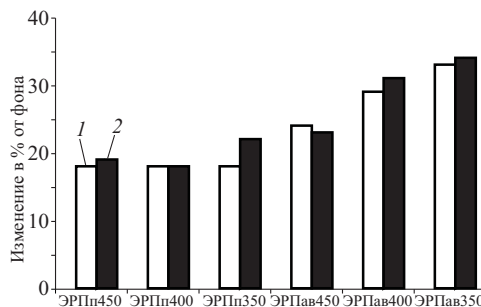


Рис. 2. Влияние нибентана (0,25 мг/кг внутривенно) на эффективные рефрактерные периоды предсердий и атрио-вентрикулярного узла в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

ЭРПп — эффективный рефрактерный период предсердий, мс; ЭРПав — эффективный рефрактерный период атрио-вентрикулярного узла, мс. 1 — нибентан; 2 — нибентан + вагусная стимуляция.

ми импульсами длительностью 2 мс, амплитуду подбирали от 1 до 2 В. Использовали частоты от 2 до 12 Гц. Строили зависимость изменения длины сердечного цикла от частоты стимуляции вагуса. Далее проводили стимуляцию предсердий прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс; амплитуду повышали до устойчивого ответа и увеличивали в 2 раза. Фибрилляцию предсердий вызывали кратковременной стимуляцией правого ушка (10 Гц; 4 порога). В отсутствии стимуляции вагуса фибрилляция не запускалась или продолжалась менее 30 с. Во время стимуляции блуждающего нерва продолжительность фибрилляции предсердий увеличивалась с увеличением частоты стимуляции вагуса. Частоту, при которой фибрилляция предсердий поддерживалась более 30 с называли поддерживающей фибрилляцию частотой и использовали в дальнейшем для определения противофибрилляторного действия изучаемого соединения. Перед определением пороговой частоты, поддерживающей фибрилляцию предсердий, проводили определение электрофизиологических параметров миокарда с помощью программной электрической стимуляции (ПЭС). Подробно протокол стимуляции описан ранее [2].

Электрофизиологическое исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции вагуса и без нее. Определяли эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, интервал CL1:1, характеризующую точку Венкебаха и отражающий предсерд-

Влияние нибентана (0,25 мг/кг внутривенно) на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса на фоне стимуляции блуждающего нерва в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

Показатель	ВВФСУ	PP	QRS	QT	QTc	PA	АН	CL1:1
Контроль	743 ± 226	621 ± 201	77 ± 5	353 ± 134	439 ± 97	16 ± 3	98 ± 32	290 ± 113
Нибентан	863 ± 249	705 ± 222	77 ± 3	417 ± 155	489 ± 104	19 ± 3	7,6 ± 5,4	337 ± 119
Δ, %	17 ± 4*	14 ± 3*	- 0,2 ± 6,6	19 ± 5*	12 ± 3*	24 ± 7*	8,4 ± 3*	18 ± 6*
Нибентан + ВС	900 ± 246	732 ± 211	76 ± 6	426 ± 144	490 ± 98	20 ± 3,2	104 ± 31	347 ± 122
Δ, %	22 ± 4*	19 ± 6*	- 0,5 ± 8	22 ± 6*	12 ± 4*	29 ± 8*	6,7 ± 6,2	21 ± 6*

ВС — вагусная стимуляция. * — $p < 0,05$.

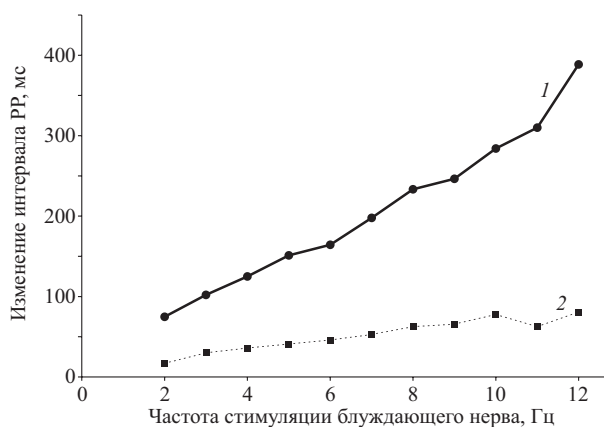


Рис. 3. Влияние нибентана (0,25 мг/кг внутривенно) на интервал РР при стимуляции блуждающего нерва с различной частотой в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

1 — контроль; 2 — нибентан.

но-желудочковое проведение. Определяли также длину сердечного цикла (интервал РР), интервалы ЭКГ: РQ, QT и QTс (корректированный по частоте сокращений сердца), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и его корректированное по частоте сердечных сокращений значение (ВВФСУкор), а также интервалы гисограммы РА, АН и НV. Вводили нибентан в дозе 0,25 мг/кг, в вену и повторяли весь протокол исследования. Результаты вычисляли в процентах от фона и сравнивали с контрольными значениями с помощью парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$. Результаты параметрических показателей представляли в виде $M \pm S$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В опытах на наркотизированных собаках изучали способность нибентана предупреждать фибрилляцию предсердий, вызываемую стимуляцией блуждающего нерва. Нибентан предотвращает ваготоническую фибрилляцию предсердий в 80 % случаев (рис. 1).

В контрольном исследовании, проведенном на интактном животном, нибентан проявляет следующие электрофизиологические эффекты. Он вызывает увеличение интервалов ЭКГ: РР, РQ, QT и QTс (таблица). Комплекс QRS не изменяется. Интервал гисограммы РА возрастает, а АН и НV достоверно не изменяются. Увеличивается интервал CL1:1, а также ВВФСУ и его корректированное значение. Наблюдается частотно-независимое увеличение ЭРП предсердий и атриовентрикулярного узла (рис. 2). Увеличение ЭРП желудочков на низких частотах навязанного ритма было большим, чем на высоких.

На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан сохраняет влияние на интервалы ЭКГ. Интервалы РР, РQ, QT и QTс возрастают, комплекс QRS не изменяется (см. таблицу). Нибентан в данных условиях вызывает увеличение интервала гисограммы РА, интервалы

АН и НV не изменяются. На фоне стимуляции блуждающего нерва сохраняется угнетающее влияние нибентана на синусный и атриовентрикулярный узлы: ВВФСУ и интервал CL1:1 возрастают.

На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан увеличивает ЭРП предсердий и AV-узла (рис. 2). Следует отметить, что его частотно-независимое действие сохраняется. ЭРП желудочков также возрастает.

Нибентан полностью устраняет брадикардию, вызываемую блуждающим нервом (рис. 3).

Таким образом, на фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан полностью сохраняет способность удлинять реполяризацию желудочков и увеличивать рефрактерность, сохраняется его частотно-независимое действие на ЭРП предсердий и AV-узла. Нибентан не влияет на проводящую систему Гиса-Пуркинье и устраняет брадикардию, а также замедление проведения по AV-узлу, наблюдаемые на фоне стимуляции блуждающего нерва. Препарат замедляет проведение по предсердиям и этот эффект сохраняется на фоне стимуляции блуждающего нерва. Нибентан эффективно предотвращает ваготоническую фибрилляцию предсердий.

Как было указано выше, нибентан проявляет антихолинергические свойства [85], он блокирует активируемый ацетилхолином калиевый ток I_{KACH} . Поэтому можно предположить, что его эффективность на модели ваготонической фибрилляции предсердий и способность предотвращать брадикардию, вызываемую стимуляцией вагуса, является следствием указанного выше действия. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан увеличивает эффективный рефрактерный период предсердия в большей степени, чем без нее.

ВЫВОДЫ

1. Нибентан в опытах на наркотизированных собаках удлиняет реполяризацию желудочков, увеличивает эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, не влияет на проведение.
2. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан полностью сохраняет способность увеличивать реполяризацию желудочков и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков.
3. Нибентан предотвращает ваготоническую фибрилляцию предсердий, а также брадикардию, вызываемую стимуляцией блуждающего нерва.

Работа поддержана РФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов и др., *Вестн. аритмол.*, № 9, 39 – 42 (1998).
2. Е. П. Попова, *Вестн. аритмол.*, № 33, 57 – 62 (2003).
3. В. А. Сулимов, М. Ю. Гиляров, *Рос. кардиол. ж.*, № 6 (38), 49 – 55 (2002).
4. В. В. Федоров, О. Ф. Шарифов, Л. В. Розенштраух и др., *Кардиология*, № 3, 45 – 56 (1999).

5. В. В. Федоров, Т. М. Виноградова, К. Ю. Богданов др., *Рос. физиол. ж.*, № 85, 3 (1999).
6. M. A. Allesie, WJEP. Lammers, FIM. Bonke, et al., *Circulation*, **70**, 123 – 135 (1984).
7. K. A. Ellenbogen, B. S. Stambler, M. A. Wood, et al., *JACC*, **28**, 130 – 136 (1996).
8. R. H. Falk, A. Pollak, S. N. Singh, et al., *JACC*, **29**, 385 – 390 (1997).
9. P. E. Fenster, K. A. Comess, R. Marsh, et al., *Am. Heart J.*, **106**, 501 – 504 (1983).
10. A. Fujiki, S. Yoshida, M. Tani, et al., *Am. J. Cardiol.*, **74**, 282 – 283 (1994).
11. S. W. Halpern, G. Ellrodt, B. N. Singh, et al., *Br. Heart J.*, **44**, 589 – 595 (1980).
12. H. Hayashi, A. Fujiki, M. Tani, et al., *J. Cardiol. Pharmacol.*, **31**, 101 – 107 (1998).
13. S. H. Hohnloser, A. van de Loo, and T. Klingenhoben, *Z. Kardi-ol.*, **83**, 5, 21 – 27 (1994).
14. N. S. Lok and C. P. Lau, *PACE*, **21**, 386 – 395 (1998).
15. K. Mori, J. Hara, T. Saito, et al., *Circulation*, **91**, 2834 – 43 (1995).
16. S. Nattel, L. Lee, and D. St-Georges, *Cardiovascular Res.*, **37**, 627 – 35 (1998).
17. B. Singh, F. V. Mody, B. Lopes, et al., *Am. J. Cardiol.*, **84**, 161R – 73R (1999).
18. J. Wang, G. W. Bourne, Z. Wang, et al., *Circulation*, **88**, 1030 – 40 (1993).
19. J. Wang, J. Feng, and S. Nattel, *Circulation*, **90**, 2032 – 2040 (1990).
20. Y. Watanabe, Y. Hara, M. Tamagawa, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 617 – 624 (1996).
21. A. Zaza, G. Malfatto, and P. J. Schwartz, *L. Pharmacol. Exp. Ther.*, **27** (1995).

Поступила 28.05.04

EFFECT OF THE CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUG NIBENTAN ON VAGOTONIC ATRIAL FIBRILLATION IN DOGS

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

Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Nibentan, the class III antiarrhythmic drug, was experimentally investigated in anaesthetized dogs using the model of vagotonic atrial fibrillation. Under the conditions of vagus nerve stimulation, nibentan retained the ability to prolong the ventricular repolarization and increase the effective refractory periods and to maintain the frequency-independent action on the effective refractory periods of the atrium. At the same time, nibentan did not affect conduction via the His-Purkinje system and prevented bradycardia induced by vagus stimulation. The drug was found to depress the conduction in atrium, this effect being retained on the background of vagus nerve stimulation. Nibentan has proved to be effective in preventing the vagotonic atrial fibrillation.