

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В.Каверина, Г.Г.Чичканов, В.В.Лысковцев,
И.Б.Цорин, Е.П.Попова

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА V КЛАССА БРАДИЗОЛА, ОБЛАДАЮЩЕГО СПЕЦИФИЧЕСКИМ БРАДИКАРДИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ.

НИИ фармакологии РАМН, Москва, Россия

Изучены электрофизиологические свойства брадизола, производного 2-меркаптобензимидазола, разработанного в НИИ фармакологии РАМН, относящегося к V классу антиаритмических препаратов

Ключевые слова: антиаритмические препараты, 2-меркаптобензимидазол, синусовый ритм, фибрилляция предсердий

The electrophysiological properties of V-class antiarrhythmic drug Bradisol, a derivative of 2-merkapto-benzimidazole, synthesized in the Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences were investigated.

Key words: antiarrhythmic drugs, 2-merkapto-benzimidazole, sinus rhythm, atrial fibrillation

В последнее время внимание исследователей привлекает поиск новых фармакологических средств, обладающих различными механизмами антиаритмического действия, в том числе изучение свойств антиаритмических препаратов, обладающих специфическим брадикардическим действием, и относящихся к новому V классу антиаритмиков [7]. Эти препараты в определенном диапазоне доз уменьшают частоту сердечных сокращений, практически не влияя на другие показатели гемодинамики и деятельности сердца, такие как системное артериальное давление, сократимость сердечной мышцы и др. [6]. Механизм действия препаратов данного типа связывают со специфическим воздействием на пейсмекерные клетки синусового узла (уменьшение скорости медленной диастолической деполяризации).

В НИИ фармакологии РАМН в ряду производных 2-меркаптобензимидазола было отобрано и детально изучено наиболее активное соединение, получившее название брадизол [2, 3, 4].

Целью настоящей работы было изучение электрофизиологических свойств брадизола в опытах на собаках в условиях экспериментального инфаркта миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на беспородных собаках обоего пола массой 9-14 кг (средняя масса $10,8 \pm 2,0$ кг), ($n=5$ для каждой серии). Животных наркотизировали нембуталом (30 мг/кг, в/в). Исследовали электрофизиологические механизмы действия препарата, используя модель позднего инфаркта миокарда [5], методом программируемой электрической стимуляции (ПЭС). Собак брали в опыт через 3-5 дней после двухступенной перевязки коронарной артерии, вновь наркотизировали, вскрывали грудную клетку в 4 межреберье слева. Через бедренную артерию вводили зонд-электрод, который устанавливали в луковиче аорты для регистрации электрограммы пучка Гиса. Другой электрод-зажим укрепляли на ушке левого предсердия

для регистрации электрограммы левого предсердия и электростимуляции. Третий биполярный электрод с расстоянием между электродами 5 мм погружали в толщу желудочка в области нормального миокарда для регистрации электрограммы левого желудочка и электростимуляции.

Для регистрации ЭКГ в I, II и III стандартных отведениях и электрограммы пучка Гиса, предсердия и желудочков использовали компьютерный комплекс "Astrocard®" (Россия). Стимуляцию миокарда выполняли с помощью программного электростимулятора. Программа ПЭС описана ранее [1]. После завершения контрольного исследования вводили внутривенно брадизол в дозе 1 мг/кг. Сразу после введения, повторяли ПЭС. Результаты исследования вычисляли в % от исходных значений. Результаты обрабатывали статистически, значимость изменений определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента. Результаты представляли в виде $M \pm \sigma$. Статистически значимыми считали различия при $P < 0.02$.

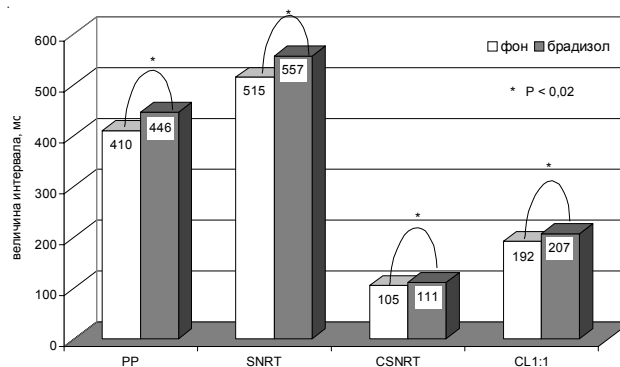


Рис 1. Влияние брадизола на функцию синусового и атриовентрикулярного узлов в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n=5$), где SNRT и CSNRT - время восстановления функции синусового узла и его скорректированное значение.

Таблица 1.

Влияние брадизола в дозе 1 мг/кг на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($M \pm \sigma$, $n=5$).

	PQ	QT	QTc	QRS	АН	HV	CL 1:1
Контроль	94.8± 16.7	239.2± 22.9	373.6± 23	65± 13.5	52,2± 9.7	27,4± 8.7	192,4± 8.4
Препарат	102.6± 18*	255.8± 23.5*	383.2± 20.2	67± 21.5	55± 10.2*	28,6± 9	206,6± 8.7*
Δ, мс	7.8± 1,9	16.6± 9,7	9.6± 11,8	2± 1,2	2,8± 1,1	1,2± 0,8	14,2± 2,5
Δ, %	8,3± 1,7	7± 4	2,6± 3,2	3,5± 2,5	5,4± 1,9	4,5± 2,7	7,4± 1,4

где CL 1:1 - минимальная длительность цикла стимуляции, при которой сохраняется кратность проведения на желудочки 1:1, QTc - интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений, * - $P < 0,02$

Таблица 2.

Влияние брадизола в дозе 1 мг/кг на рефрактерные периоды предсердий и желудочков в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($M \pm \sigma$, $n=5$).

	ERPA ₃₅₀	ERPA ₃₀₀	ERPA ₂₅₀	ERPВ ₃₅₀	ERPВ ₃₀₀	ERPВ ₂₅₀
Контроль	119.6± 12.7	110.8± 13.5	100.6± 11.2	151.6± 14	147.6± 11.5	140± 8.4
Препарат	125.2± 13.7	115.2± 9.5	104.6± 9.4	161± 7.4	154.4± 5	141.6± 4.9
Δ, мс	5.6± 4,2	4.4± 5,6	4± 2,7	9.4± 9,2	6.8± 7,4	1.6± 8,9
Δ, %	4,7± 3,6	4,5± 5,9	4,2± 2,9	6,7± 6,8	4,9± 5,3	1,4± 6,5

где ERPA и ERPВ - эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, соответственно, а индексы указывают базовую частоту, на которой определялись показатели, * - $P < 0,02$

влиянием изучаемого препарата возрастает, но QTc, скорректированный по частоте сердечного ритма, не изменяется, следовательно, можно предположить, что брадизол не влияет на процессы реполяризации в миокардиальных клетках. Брадизол вызывает увеличение интервалов гисограммы АН и РА, то есть происходит замедление внутрипредсердного проведения и проведения по AV-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Брадизол уменьшает частоту сердечных сокращений, увеличивая интервал PP, а также замедляет проведение по предсердиям и предсердно-желудочковому узлу, вызывая увеличение интервала PQ. Брадизол угнетает функцию синусового узла, вызывая статистически значимое увеличение времени восстановления функции синусового узла. Следует отметить, что данный показатель, скорректированный по частоте сердечных сокращений, также возрастает на фоне брадизола (рис. 1).

Комплекс QRS на фоне брадизола изменяется незначительно, таким образом, препарат практически не влияет на проведение по желудочкам. Интервал QT под

влиянием изучаемого препарата возрастает, но QTc, скорректированный по частоте сердечного ритма, не изменяется, следовательно, можно предположить, что брадизол не влияет на процессы реполяризации в миокардиальных клетках. Брадизол вызывает увеличение интервалов гисограммы АН и РА, то есть происходит замедление внутрипредсердного проведения и проведения по AV-узлу. Интервал HV остается без изменений. Таким образом, брадизол практически не влияет на проведение по системе волокон Пуркинью. Интервал CL 1:1, характеризующий точку Венкебаха и отражающий длину сердечного цикла, при которой сохраняется проведение по AV-узлу на желудочки в соотношении 1:1, также возрастает (табл. 1).

Изучаемый препарат не вызывает статистически значимых изменений эффективных рефрактерных периодов предсердий (ERPA) и желудочков (ERPВ) (табл. 2). При анализе зависимости времени восстановления функции синусового узла (SNRT) от частоты навязанного ритма было установлено, что брадизол вызывает увеличение SNRT при всех частотах, при этом не на-

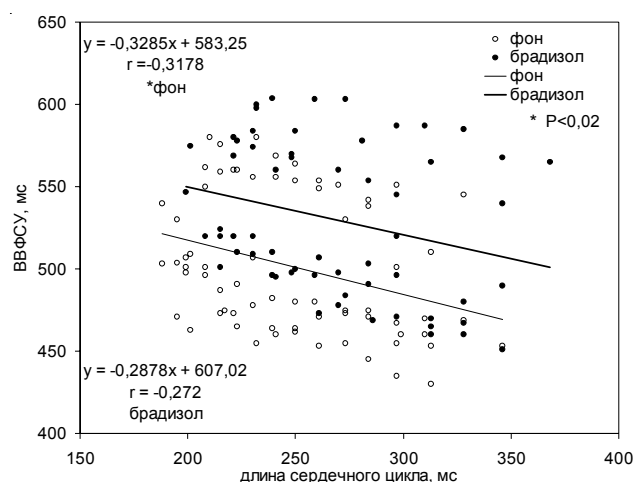


Рис 2. Влияние брадизола на зависимость времени восстановления функции синусового узла от частоты навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n=5$).

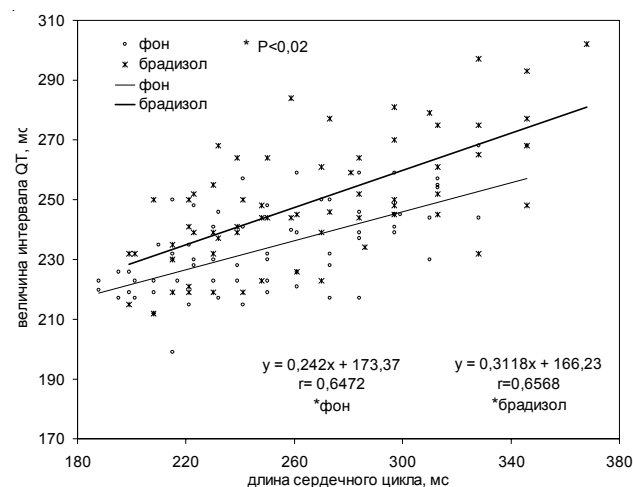


Рис 3. Влияние брадизола на зависимость интервала QT от частоты навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n=5$).

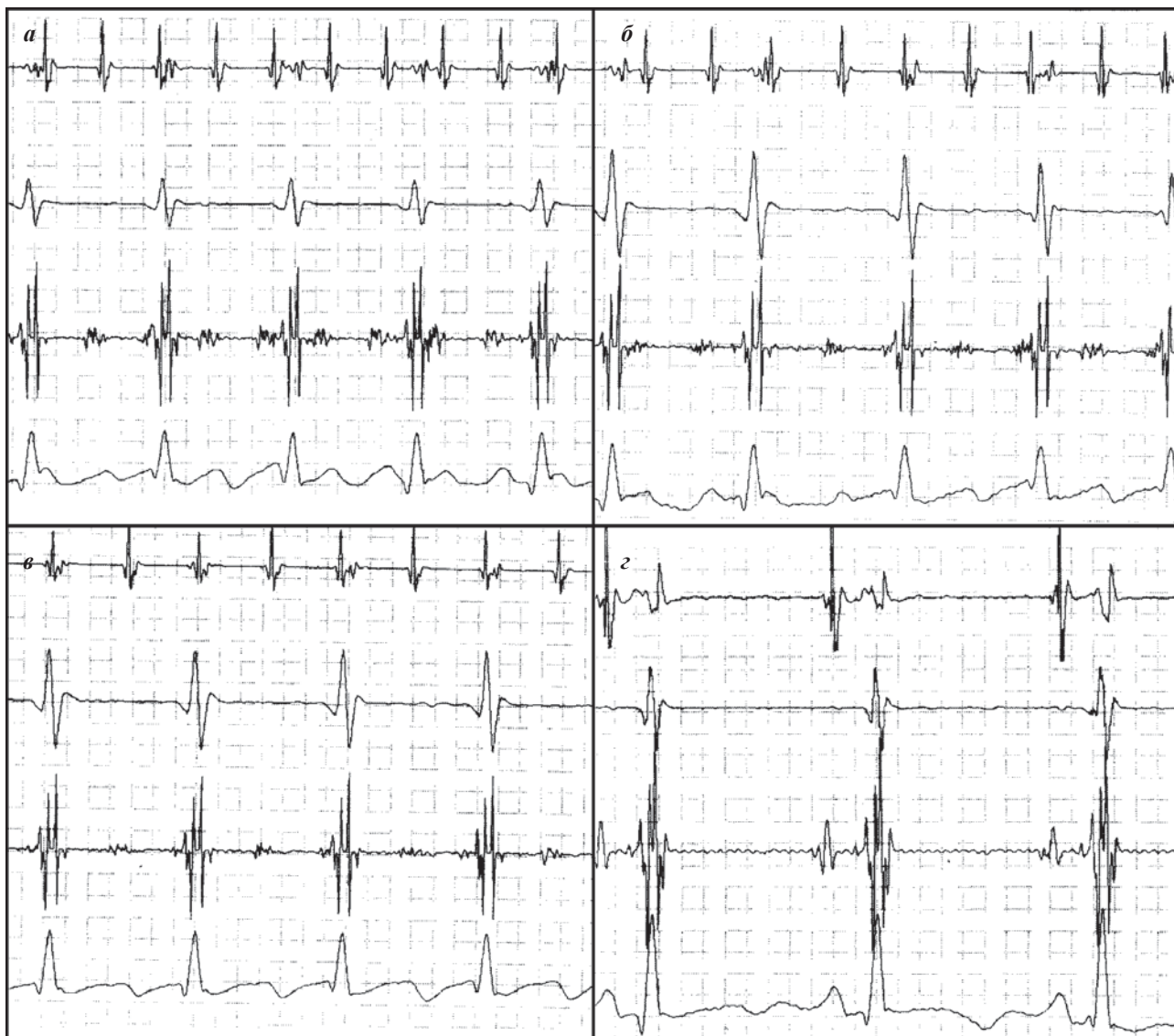


Рис. 4. Купирование брадизолом (1 мг/кг, в/в) трепетания предсердий (ТП), возникшего спонтанно у собаки после экспериментального инфаркта миокарда: а - исходно ТП с частотой сокращений предсердий (ЧСП) 461/мин, б - через 1 мин. после введения препарата (ЧСП 400/мин), в - через 3 мин (ЧСП 351/мин), г через 5 мин - восстановился синусовый ритм 57 уд/мин.

блюдается значительного снижения эффекта на высоких частотах навязанного ритма (рис. 2).

Изучение влияния брадизола на интервал QT при различных частотах навязанного ритма позволило установить, что брадизол не изменяет характера зависимости интервала QT от частоты сердечного ритма. В контроле существует регрессионная зависимость величины интервала QT от длины сердечного цикла. На фоне брадизола эта зависимость сохраняется (рис. 3).

В ходе эксперимента удалось установить купирующее действие брадизола при фибрилляции предсердий (ФП), спонтанно возникшей в ходе стимуляции. Внутривенное введение препарата в дозе 1 мг/кг полностью купировало (ФП) и синусовый ритм сохранялся более часа. В конце эксперимента, по-видимому, в результате окончания действия препарата ФП возобновилась (рис. 4).

Таким образом, можно сделать следующее заключение. Брадизол уменьшает частоту сердечных сокращений, угнетает функцию синусового узла, за-

медляет проведение по предсердиям и AV-узлу. Брадизол практически не влияет на реполяризацию миокардиальных клеток и не увеличивает эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Не отмечено снижение угнетающего действия брадизола на функцию синусового узла при повышении частоты навязанного ритма. Установлено купирующее действие брадизола при мерцании предсердий.

ВЫВОДЫ

1. Брадизол – новый брадикардический препарат, снижает частоту сердечного ритма, угнетает функцию синусового узла, замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу.
2. Новый брадикардический препарат брадизол не влияет на эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, а также не изменяет проведение по желудочкам.

Поддержано РФФИ 99-0448357

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф. и др. «Новый антиаритмический препарат III класса среди дициклогексиламидов аминокрбонных кислот». Вестник РАМН, 1998, №11, 42-46.
2. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б., Кирсанова Г.Ю. и др. «Антиаритмические свойства специфических брадикардических средств из группы производных 2-меркаптобензимидазола». Экспер. и клин. фармакология, 1997, т. 60, № 5, с. 35-39.
3. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б., Кирсанова Г.Ю. и др. «Производные 2-меркаптобензимидазола – новая группа специфических брадикардических средств». Экспер. и клин. фармакология, 1997, т. 60, № 3, с. 23-26.
4. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б., Кирсанова Г.Ю. и др. «Противоишемические свойства новых специфических брадикардических средств производных 2-меркаптобензимидазола». Экспер. и клин. фармакология, 1998, т. 61, № 6, с. 20-24.
5. Harris A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circ. Res. 1950, 1, 1318-1328.
6. Kobinger W. Handbuch der experimental Pharmacologie, Berlin, 1989, 89, 423-452.
7. Vaughan-Williams E.M., Dennis P.D., Garnham C. Circadian rhythm of heart rate in the rabbit: prolongation of action potential duration by sustained beta-adrenoceptor blockade is not due to associated bradycardia. Cardiovasc. Res., 1986, 20, 528-535.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА V КЛАССА БРАДИЗОЛА, ОБЛАДАЮЩЕГО СПЕЦИФИЧЕСКИМ БРАДИКАРДИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ.

Н.В.Каверина, Г.Г.Чичканов, В.В.Лысковцев, И.Б.Цорин, Е.П.Попова

В НИИ фармакологии РАМН в ряду новых производных 2-меркаптобензимидазола было отобрано и изучено наиболее активное соединение, обладающее «специфическим брадикардическим действием» и получившее название брадизол. Изучение электрофизиологических свойств брадизола в опытах на собаках в условиях экспериментального инфаркта миокарда с помощью метода программной электрической стимуляции показало, что брадизол уменьшает частоту сердечных сокращений, угнетает функцию синусового узла, замедляет проведение по предсердиям и АВ-узлу. Брадизол не влияет на реполяризацию миокардиальных клеток и не увеличивает эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. При повышении частоты навязанного ритма сохраняется угнетающее действие брадизола на функцию синусового узла. Установлено купирующее действие брадизола при мерцании предсердий.

ELECTROPHYSIOLOGIC PROPERTIES OF A NEW V-CLASS ANTIARRHYTHMIC DRUG, BRADISOL, WITH SPECIFIC BRAYCARDIC EFFECT

N.V.Kaverina, G.G.Chichkanov, V.V.Lyskovtsev, I.B.Tsorin, E.P.Popova

At the Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences, among the serial derivatives of 2-mercaptobenzimidazole, selected and studied was the most active bradycardia-inducing compound with specific called Bradisol. Study of electrophysiologic properties of Bradisol with the aid of a method of programmed electrical stimulation after experimental myocardial infraction in dogs showed that it reduces the heart rate, suppresses the sinus node function, and slows the intraatrial and antioventricular conduction. Bradisol does not affect the cardiomyocyte relopolarization and does not increase effective refractory periods of both atria and ventricles. The depressive effect of Bradisol on the sinus node function in retained during the rise of induced rhythm. Bradisol was shown to arrest the atrial fibrillation.