

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В.Каверина, Г.Г.Чичканов, И.Б.Цорин, Г.Ю.Кирсанова

ПРОТИВОФИБРИЛЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ фармакологии РАМН, Москва

Изучено противофибрилляторное действие антиаритмических препаратов различных классов: этацизина, кардиоциклида, нибентана, верапамила и брадизола.

Ключевые слова: фибрилляция желудочков, антиаритмические препараты, β -адренорецепторы.

The antiarrhythmic activity was studied of antiarrhythmic drugs of different classes, namely: Ethacizin, Cardiocyclid, Nibentan, Verapamil, and Bradizol.

Key words: ventricular fibrillation, antiarrhythmic drugs, beta-adrenoreceptors.

В последние десятилетия внимание кардиологов привлекает проблема профилактики внезапной сердечной смерти. С этой целью в клинике используют антиаритмические препараты различных классов, обладающие противофибрилляторным действием. Вместе с тем, в экспериментальных и клинических исследованиях показано, что антиаритмики I класса и многие препараты III класса по классификации Vaughan Williams теряют свою эффективность в условиях гиперактивации симпатической нервной системы [10]. Именно такая ситуация имеет место в условиях инфаркта миокарда. В связи с этим представляло несомненный интерес изучить противофибрилляторное действие антиаритмиков различных классов в условиях стимуляции β -адренергических рецепторов сердца изопротеренолом. Именно этой задаче и посвящено настоящее исследование.

МЕТОДЫ

Антифибрилляторное действие препаратов изучали в опытах на наркотизированных этаминал-нагрием (60 мг/кг, внутривенно) крысах самцах массой 180-240 г в условиях открытой грудной клетки и искусственного дыхания. У животных с помощью специального приспособления вызывали окклюзию левой коронарной артерии в 1-2 мм от ее начала. Через 7 минут производили реперфузию. Именно в этот период возникает наибольшее число (70-100%) ФЖ [8]. ЭКГ во II стандартном отведении регистрировали с помощью прибора «Мингограф-81». Подсчитывали число случаев ФЖ во время окклюзии и реперфузии коронарной артерии, общее количество аритмий, рассчитывали также тяжесть аритмического процесса.

В исследовании использовали антиаритмические препараты различных классов по классификации Vaughan Williams: этацизин - Ic класс, соединение АЛ-275 (кардиоциклид) - III класс, нибентан - III класс, верапамил - IV класс и соединение СМ-345 (брадизол) - V класс. Кардиоциклид и брадизол представляют собой новые оригинальные препараты, созданные в НИИ фармакологии РАМН [2-4, 6, 9] которые прошли углубленную доклиническую оценку и готовятся для внедрения в клиническую практику. Для стимуляции β -адре-

норецепторов использовали изопротеренол. Вещества вводили внутривенно в следующих дозах: этацизин - 1 мг/кг; кардиоциклид - 10 мг/кг; нибентан - 0,6 мг/кг; верапамил - 1,0 мг/кг; брадизол - 2 мг/кг; изопротеренол - 10 мкг/кг. В контрольной серии опытов вводили эквивалентный объем физиологического раствора (1 мл/кг). Всего было проведено 12 серий экспериментов на 248 крысах.

Результаты подвергали статистической обработке. Проводили бальное шкалирование выборок: отсутствие аритмий - 0 баллов; экстрасистолия - 1 балл; пароксизмальная желудочковая тахикардия - 2 балла; ФЖ, возникшая во время реперфузии - 3 балла; ФЖ, возникшая во время окклюзии венечного сосуда - 4 балла. Значимость изменений определяли с помощью метода точной вероятности Фишера и метода Вилкоксона для несвязанных выборок, критерии односторонние [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты показали, что в контрольной серии ФЖ возникали в 21 случае из 33 (63,6%), а аритмии во всех 33 случаях (100%). Все изучаемые антиаритмики значительно уменьшали количество ФЖ и тяжесть аритмического процесса, оцениваемую с помощью бального шкалирования. При этом кардиоциклид, нибентан и брадизол в отличие от этацизина и верапамила, уменьшали также общее количество аритмий (табл. 1).

Изопротеренол в дозе 10 мкг/кг вызывал значительную тахикардию ($+20,1 \pm 2,9\%$, $p \leq 0,01$), однако при этом не наблюдалось статистически значимого увеличения количества ФЖ. Изучаемые антиаритмические препараты, введенные на фоне изопротеренола, действовали по-разному. Если кардиоциклид, нибентан, брадизол и верапамил в условиях активации β -адренорецепторов сердца продолжали оказывать антиаритмическое и противофибрилляторное действие и уменьшали количество ФЖ и тяжесть аритмий, то антиаритмик Ic класса этацизин не обладал таким эффектом (табл. 1).

Такое различие в действии препаратов может быть, по-видимому, связано с их неодинаковым влиянием на ионные каналы в мембранах кардиомиоцитов. Хорошо

известно, что изопротеренол усиливает медленный компонент калиевого тока и связанный с ним хлорный ток, а также входящие натриевый и кальциевый токи и не влияет на быстрый компонент калиевого тока [10]. Кардиоциклид блокирует как быстрый, так и медленный компоненты калиевого тока задержанного выпрямления [9] и, таким образом, устраняет укорочение реполяризации, эффективного рефрактерного периода, вызываемое изопротеренолом. В отличие от этого препарата, большинство других антиаритмиков III класса, например семадил, блокируют только быстрый компонент калиевого тока и практически не влияют на электрофизиологические эффекты изопротеренола [10]. Такой же механизм можно предположить и для нибентана, который, как показали [5], блокирует калиевый ток задержанного выпрямления.

Антиаритмики V класса, к которым относится и брадизол, по предположению [7] блокируют хлорные каналы, которые играют важную роль в возникновении пейсмерной активности, и следовательно, могут устранять усиление автоматии, вызываемое изопротеренолом. Противофибрилляторное действие верапамила, по-видимому, также связано с угнетением пейсмерной активности в проводящей ткани сердца за счет блокады кальциевых каналов. В отличие от антиаритмических препаратов 3, 4 и 5 классов антиаритмики Ic класса, к которым относится и этацизин, блокируют быстрый входящий натриевый ток, что приводит только к небольшому увеличению абсолютного рефрактерного периода, но не предупреждает уменьшение рефрактерных периодов и увеличение автоматии, вызываемые воздействием изопротеренола на калиевый, а след за ним и хлорный и кальциевый токи [10].

Итак, кардиоциклид, нибентан, верапамил и брадизол, в отличие от известного антиаритмика этацизина, обладают противофибрилляторным действием и в условиях стимуляции β -адренорецепторов изопротеренолом. На основании этих данных можно полагать, что антиаритмическое и противофибрилляторное действие кардиоциклида и брадизола, в отличие от многих известных антиаритмиков, будет проявляться и в условиях гиперактивации симпатической нервной системы, что

Таблица 1
Влияние изопротеренола на противофибрилляторный эффект антиаритмических препаратов различных классов (этацизин, кардиоциклид, нибентан, верапамил и брадизол) в условиях 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у наркотизированных крыс

Вещество	Кол-во животных в серии	Кол-во фибрилляций желудочков	Общее кол-во аритмий	Тяжесть аритмий, средний бал
Контроль	33	21	33	2,82
Этацизин 1 мг/кг	19	6*	17	2,26*
Кардиоциклид 10 мг/кг	19	6*	16*	1,89**
Нибентан 0,6 мг/кг	20	6*	12**	1,60**
Верапамил 1 мг/кг	19	6*	19	2,32*
Брадизол 2 мг/кг	20	4**	17*	1,60**
Изопротеренол 10 мкг/кг	18	14	18	3,17
Изопротеренол + Этацизин	19	12	17	2,74
Изопротеренол + Кардиоциклид	20	8 [#]	16	2,15 [#]
Изопротеренол+ Нибентан	19	6*	16	2,21 [#]
Изопротеренол+ Верапамил	20	6**	19	2,10 ^{##}
Изопротеренол+ Брадизол	22	8 [#]	21	2,41 [#]

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - по отношению к контролю, # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ - по отношению к изопротеренолу

может иметь большое значение для их применения в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Антиаритмические препараты различных классов этацизин, кардиоциклид, нибентан, верапамил и брадизол в условиях 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии левой коронарной артерии у наркотизированных крыс обладают выраженным противофибрилляторным и антиаритмическим действием.
2. Кардиоциклид, нибентан, верапамил и брадизол, в отличие от этацизина, обладают противофибрилляторным и антиаритмическим действием и в условиях стимуляции β -адренорецепторов изопротеренолом.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований, проект 99-04-48357.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. /Медико-биологическая статистика //М., «Практика», 1999. - 459 с.
2. Зауер В., Шиндлер Р., Рюгер К. и соавт. /Амиды аминокислот, способ их получения и фармацевтическая композиция //Патент РФ №2134683. Приоритет от 24.12.93.
3. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф. и соавт. /Новый антиаритмический препарат III класса среди дициклогексиламидов аминокислот //Вест. Российской акад. мед. наук. - 1998.- №11. - с.42-46.
4. Серединин С.Б., Чичканов Г.Г., Савельев В.Л. и соавт. /Производные 2-меркаптобензимидазола, обладающие противоишемической и антиаритмической активностью //Заявка РСТ\RU 95/00085, опубликована 21.12.95.
5. Розенштраух Л.В., Аноховский Е.П., Белошапко Г.Г. и соавт. /Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентан (экспериментальное исследование) //Кардиоло-

гия. - 1995. - №5. - с.25-36.

6. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б., Кирсанова Г.Ю. и соавт. / Антиаритмические свойства специфических брадикардических средств из группы производных 2-меркаптобензимидазола // Эксперим. и клин. фармакол. - 1997. - т.60, №5. - с.35-39.

7. Kobinger W. / Specific bradycardic agents. // Handbuch der experimental Pharmacologie. - Berlin. - 1989. - Bd.89. - s.423-452.

8. Krzeminski T., Grzyb J., Kurcok A., Brus R. / Ischemia

and reperfusion-induced early arrhythmias in vivo: cardioprotective effects of difibrotide. // Pol. J. Pharmacol. and Pharm. - 1992. - v.44, Suppl. - p.169-170.

9. Poppe H., Schindler R., Sauer W. et al. / New amino-carboxamides with class III antiarrhythmic activity. // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. - 1999. - v.332. - p.233-242.

10. Sager P.T. / Modulation of antiarrhythmic drug effects by beta-adrenergic sympathetic stimulation. // Amer. J. Cardiol. - 1998. - v.82. - p.201-361.

ПРОТИВОФИБРИЛЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н.В.Каверина, Г.Г.Чичканов, И.Б.Цорин, Г.Ю.Кирсанова

В опытах на наркотизированных крысах показано, что в условиях 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии левой коронарной артерии антиаритмики различных классов: этацизин (Ic класс), кардиоцикличид (3 класс), нибентан (3 класс), верапамил (4 класс) и брадизол (5 класс) обладают выраженным противofiбрилляторным и антиаритмическим действием. В условиях стимуляции β -адренорецепторов изопроterenолом кардиоцикличид, нибентан, верапамил и брадизол, в отличие от этацизина, сохраняли свою эффективность. Такое различие в действии антиаритмиков может быть обусловлено их неодинаковым влиянием на ионные каналы в мембранах кардиомиоцитов.

ANTIFIBRILLATORY ACTIVITY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS OF DIFFERENT CLASSES UNDER CONDITIONS OF ACTIVATED SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

N.V.Kaverina, G.G.Chichkanov, I.B.Tsorin, G.Yu.Kirsanova

In experiments on anesthetized rats, it was shown that, under the conditions of 7-minute occlusion and subsequent reperfusion of left coronary artery, the antiarrhythmic drugs of different classes, namely: Ethacizin (Ic class), Cardiocyclid (III class), Nibentan (III class), Verapamil (IV class), and Bradizol (V class) have a marked antifibrillatory and antiarrhythmic activities. Under the conditions of the stimulation of beta-adrenoreceptors by Isoproterenol; the effectiveness of Cardiocyclid, Nibentan, Verapamil, and Bradizol, in contradistinction to Ethacizin, was preserved. Such difference in activity of antiarrhythmics may be caused by their distinct effects on ionic channels of the cardiomyocyte membrane.