

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С СОТАЛОЛОМ ПРИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

НИИ фармакологии РАМН, Москва

В опытах на наркотизированных собаках проведено сравнение электрофизиологических эффектов препаратов III класса антиаритмического действия кардиоциклида и соталолола.

Ключевые слова: антиаритмические препараты III класса, симпатическая стимуляция, соталол, программная электрическая стимуляция сердца, электрофизиологические эффекты.

В опытах на наркотизированных собаках проведено сравнение электрофизиологических эффектов препаратов III класса антиаритмического действия кардиоциклида и соталолола.

Ключевые слова: антиаритмические препараты III класса, симпатическая стимуляция, соталол, программная электрическая стимуляция сердца, электрофизиологические эффекты.

В течение последних лет значительно возрос интерес к препаратам III класса – блокаторам калиевых каналов [17, 18]. Антиаритмические эффекты этих препаратов связаны с удлинением реполяризации миокардиальных клеток, что приводит к увеличению рефрактерности. Основным механизмом действия большинства разработанных к настоящему времени препаратов III класса, таких как семаптилид, дофетилид, d-соталол, E-4031, является блокада быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}). В связи с этим указанные препараты в большей степени проявляют свое антиаритмическое действие при низкой частоте сердечных сокращений (ЧСС), чем при высокой. Поэтому, в клинике данные препараты недостаточно эффективны при тахикардиях, а также могут проявлять аритмогенное действие при брадикардиях в связи с удлинением интервала QT [4].

В последние годы внимание исследователей привлекает проблема ослабления действия антиаритмических веществ при активации симпатической нервной системы. В эксперименте и клинике данное явление установлено для препаратов I (хинидин, новокаинамид) [10, 11] и III классов (семаптилид, d-соталол, дофетилид) [19, 20]. Вместе с тем, ситуации, сопровождающиеся увеличением симпатических влияний на сердце, часто встречаются в клинике и возникают у пациентов с ишемией, инфарктом миокарда, устойчивой желудочковой аритмией [12]. Поэтому идет поиск новых антиаритмических препаратов III класса, действие которых не ослабевает при активации β -адренергических структур сердца.

В НИИ фармакологии РАМН было синтезировано и исследовано соединение – производное дициклогексиламинидов аминокислот [14], получившее название кардиоциклид. Кардиоциклид проявляет свойства, типичные для препаратов III класса антиаритмического действия [1]. Механизм его электрофизиологического действия связан с блокадой быстро и медленно активируемых компонентов (I_{Kr} и I_{Ks}) калиевого тока задержанного выпрямления [9, 15].

Целью настоящего исследования является изучение электрофизиологических эффектов нового препарата

кардиоциклида в условиях экспериментального инфаркта миокарда при стимуляции β -адренергических структур изопротеренолом в сравнении с соталолом, который наряду со способностью угнетать калиевый ток обладает и β -блокирующими свойствами [21, 22, 23, 24].

МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

Опыты проводили на собаках весом 8-15 кг, наркотизированных этиламиналом натрия (30 мг/кг, в/в). Исследовали электрофизиологические механизмы действия препаратов, используя модель позднего инфаркта миокарда. Собак через 3-5 дней после двуступенной перевязки коронарной артерии (по методу Харриса) [5] вновь наркотизировали и вскрывали грудную клетку в 4-м межреберье слева.

Через бедренную артерию вводили зонд-электрод, который устанавливали в луковице аорты для регистрации электрограммы пучка Гиса. Другой электрод-зажим устанавливали на ушке левого предсердия для регистрации электрограммы левого предсердия и стимуляции. Третий биполярный электрод с расстоянием между электродами 5 мм погружали в толщу левого желудочка в области неповрежденного миокарда для регистрации электрограммы левого желудочка и стимуляции. Для регистрации ЭКГ в I, II и III отведениях и электрограммы пучка Гиса, предсердий и желудочков использовали компьютерный комплекс Astrocard (Россия). Стимуляцию миокарда выполняли с помощью программного электростимулятора Astrocard.

Программа стимуляции включала: 1) частую стимуляцию предсердий прерывающимися сериями из 10 импульсов нарастающей ступенеобразно частотой по 10 имп/мин; 2) программированную стимуляцию предсердий одиночными преждевременными импульсами с постоянной частотой базисного ритма (использовались частоты, соответствующие длительности интервалов между стимулами 350, 300 и 250 мс); 3) программированную стимуляцию желудочков одиночными преждевременными стимулами на фоне навязанного базисного ритма. Более подробно программа стимуляции описана ранее [2].

В первой серии экспериментов после завершения контрольного исследования вводили кардиоциклд (5 мг/кг) или соталол (2,5 мг/кг) (n=5 для каждого препарата). Начиная с 15 минут после введения, повторяли программную электростимуляцию. Во второй серии экспериментов после контрольного исследования вводили препараты на фоне внутривенной инфузии изопроterenолола (0,03 мкг/кг/мин) и проводили повторную стимуляцию (n=5 для каждого препарата). Для статистической обработки результатов, полученных под влиянием препарата у одного животного, использовали парный t-тест. Для сравнения результатов, полученных у разных животных использовали парный t-тест для двух выборок, предполагая дисперсии неравными. Результаты представляли в виде $M \pm s$. Статистически значимым считали различие при $P < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой серии опытов действие кардиоциклда и соталола исследовали в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда. Кардиоциклд увеличивает интервалы ЭКГ: PP, PQ; не вызывает изменений величины комплекса QRS и интервала гисограммы АН. Не удалось получить достоверных результатов относительно изменения интервалов РА и HV, хотя наблюдается увеличение на 12% и 27% соответственно (табл. 1). Наиболее значимым в действии кардиоциклда является удлинение интервалов QT и QTс (корректированный по ЧСС). Препарат вызывает значительное увеличение эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) предсердий и желудочков (рис. 1). На фоне кардиоциклда возрастает интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха, а так-

же время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и его скорректированное по ЧСС значение (КВВФСУ). Таким образом, кардиоциклд замедляет ЧСС, удлиняет реполяризацию миокардиальных клеток и вызывает возрастание ЭРП предсердий и желудочков. Он угнетает функцию синусового узла и замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу.

При анализе зависимости удлинения интервала QT от частоты навязанного ритма было установлено, что увеличение QT происходит при всех длинах сердечного цикла. При этом, если в контроле существует зависимость интервала QT от ЧСС, то есть с возрастанием частоты интервал QT достоверно уменьшается, то на фоне кардиоциклда эта зависимость не проявляется. Следует отметить, что величина эффекта не уменьшается с возрастанием ЧСС (рис. 2а). Увеличение ЭРП предсердий и желудочков также не зависит от частоты базисного ритма. Таким образом, кардиоциклд проявляет частотно-независимое действие. ВВФСУ под влиянием кардиоциклда возрастает на всех частотах навязанного ритма (рис. 2в). В контроле установлена зависимость между ВВФСУ и ЧСС: с увеличением частоты ВВФСУ достоверно возрастает. На фоне кардиоциклда эта зависимость сохраняется.

Электрофизиологические эффекты соталола отличаются от эффектов кардиоциклда. Основным в действии соталола остается способность увеличивать интервалы QT и QTс, а также ЭРП предсердий и желудочков (рис. 1). Однако, при анализе зависимости действия соталола на ЭРП от ЧСС обнаруживается снижение эффекта при уменьшении длины сердечного цикла, то есть частотно-зависимое действие.

Таблица 1.

Влияние кардиоциклда (5 мг/кг, в/в) и соталола (2,5 мг/кг, в/в) на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда, в т.ч. на фоне инфузии изопроterenолола (n=5).

	SNRT	CSNRT	PP	PQ	QRS	PA	АН	HV	CL1:1
Контроль	431±19	104±31	369±43	113±16	75±8	23±2	61±11	29±3	182±17
Кар-д	597±42	136±34	491±32	120±17	77±7	25±2	65±18	37±3	283±19
Δ, мс	146±23*	33±46	122±53,6*	7±23,4*	2±10,6	3±2,8	4±21	8±4,2	101±25,5*
Δ, %	32	36	32	7	2,7	12	6,6	27	56
Контроль	534,5±47,9	131,5±34,1	403±14,3	101,8±11,2	57,3±10,2	19±2,2	76±10,9	29±4,6	186±19,3
Кар-д+	617±63,7	154±34,5	463±35,4	106±10,3	57,3±13,9	21,5±2,1	74,8±8,7	23,3±4,6	224±24,2
Δ, мс	82,5±19,7*	22,5±6,1*	60±23,7*	4,25±5,9	0±4,7	2,5±0,58*	-1,25±6,6	-5,75±1,5*	38±10,9*
Δ, %	15,3±2,9	17,9±6,9	14,8±5,6	4,4±5,7	-0,7±7,5	13,4±4,1	-1±9,7	-20±5,1	20,5±5,5
Контроль	672,4±122,1	103±21,5	569,4±112,7	122,4±28,1	59,4±3,8	20,8±4,6	82±32,8	26,8±3,6	255,6±58,4
Соталол	958,8±156,4	161,8±32,3	797±134,7	134,6±31,3	60,6±4,6	22,6±4,4	96,6±31,2	29,6±4,8	331,8±51,9
Δ, мс	286,4±41,5*	35,6±9*	227,6±32*	12,2±3,9*	1,2±1,6	1,8±0,5*	14,6±5,4*	2,8±2,4	76,2±13,1*
Δ, %	43,1±4,8	57,7±8,9	40,7±6,2	9,9±2	2±2,9	9,1±3,4	18,7±5,9	10,4±9,5	31,6±10,3
Соталол+	672,4±122,1	103±21,5	569,4±112,7	122,4±28,1	59,4±3,8	20,8±4,6	82±32,8	26,6±3,8	255,6±58,4
Препарат	857,8±156,2	151,6±30,7	706,4±133,6	132±30,4	59,4±3,9	22±3,7	94,4±39,1	27,4±3,4	332,6±53,2
Δ, мс	185,4±43,5*	45,8±13*	136,8±37,4*	9,6±3,6*	0±3,2	1,2±1,3	12,4±6,6*	0,8±1,9	77±13,8*
Δ, %	27,6±4,5	47,8±10,1	24,3±6,4	7,8±2,5	0,1±5,4	6,7±7,1	14,8±3	3,4±6,7	31,8±10,1

где, кар-д - кардиоциклд, + - на фоне инфузии изопроterenолола, PP - длина синусового цикла, SNRT - время восстановления функции синусового узла, CSNRT - его скорректированное значение, CL1:1 - минимальная длительность цикла стимуляции предсердий, при которой сохраняется проведение импульсов на желудочки с кратностью 1:1.

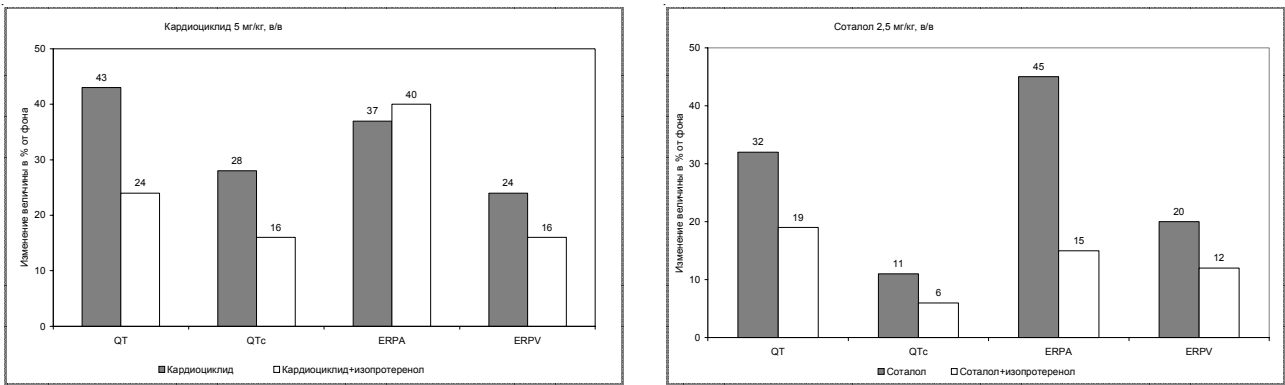


Рис. 1. Влияние кардиоциклда (5 мг/кг, в/в) и соталолола (2,5 мг/кг, в/в) на интервалы QT, QTc и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда и на фоне инфузии изопроterenола (n=5), где QTc – интервал QT, скорректированный по ЧСС, ERPa и ERPv – эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, соответственно, при длине сердечного цикла 300 мс.

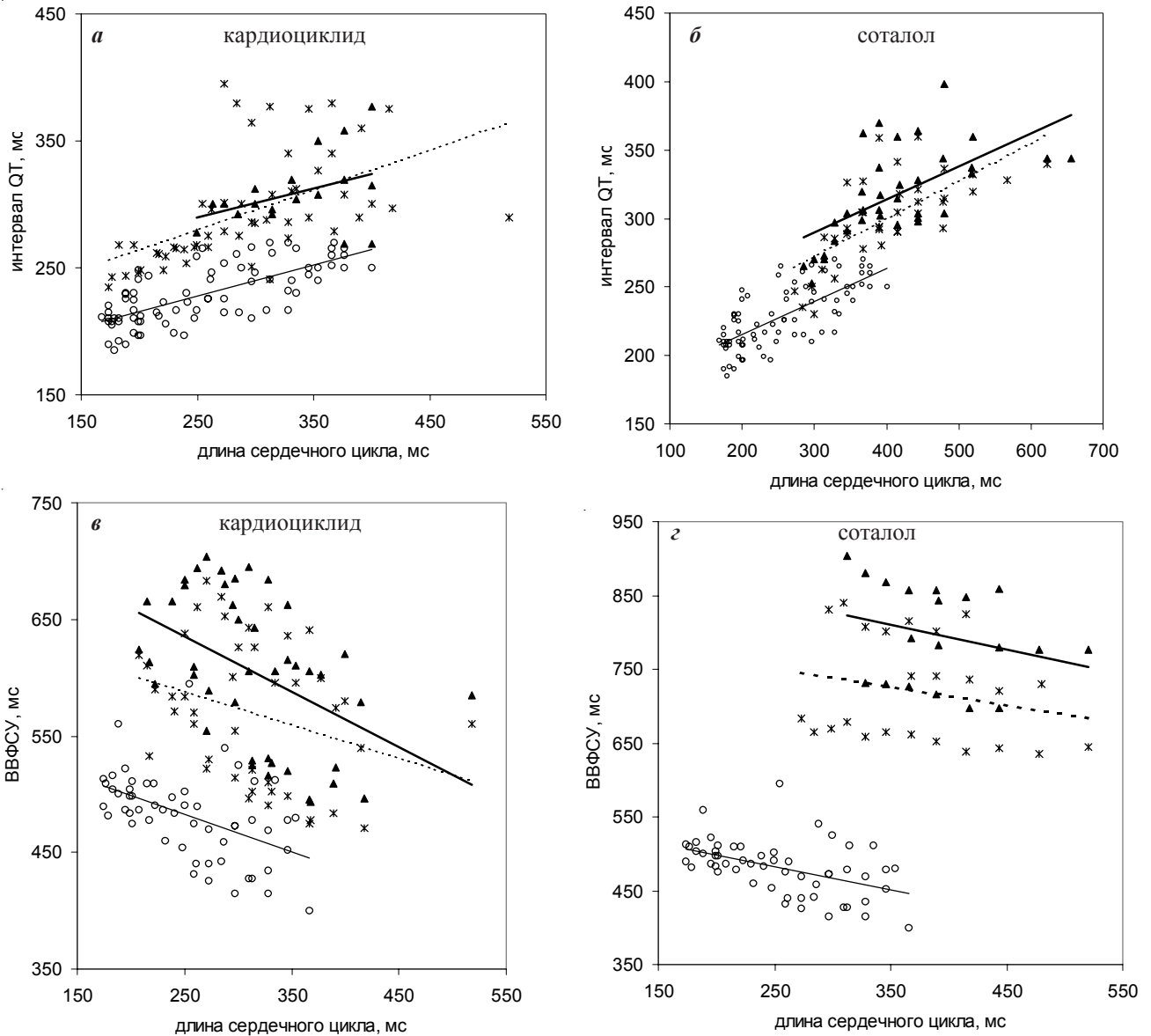


Рис. 2. Зависимость интервала QT и времени восстановления функции синусового узла от частоты навязанного ритма на фоне кардиоциклда (5 мг/кг, в/в) и соталолола (2,5 мг/кг, в/в) в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда и при симпатической стимуляции изопроterenолом (n=5), где O и ——— - фон, ▲ и ——— - препарат, Ж и - - - - препарат + изопроterenол

Соталол в большей степени угнетает функцию синусового узла и снижает ЧСС, вызывая примерно в 2 раза большее увеличение ВВФСУ по сравнению с кардиоциклом. Соталол аналогично кардиоциклиду замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу, не изменяет величину комплекса QRS, отражающего внутрижелудочковое проведение. Для соталола получены достоверные данные, касающиеся влияния препарата на интервалы гисограммы: наблюдается увеличение интервалов РА и АН; интервал НV не изменяется (табл. 1).

Соталол вызывает увеличение интервала QT при всех частотах навязанного ритма. Однако, в отличие от кардиоциклида на фоне действия соталола зависимость величины интервала QT от ЧСС сохраняется (рис. 2б).

Соталол вызывает увеличение ВВФСУ на всех частотах навязанного ритма (рис. 2г). Следует отметить, что препарат вызывает достоверно большее увеличение ВВФСУ при всех частотах навязанного ритма, чем кардиоциклом. При этом на фоне соталола не наблюдается зависимости ВВФСУ от ЧСС.

Таким образом, можно сделать следующий вывод. Кардиоциклом проявляет свойства препарата III класса, увеличивает интервалы QT и QTc, а также ЭРП предсердий и желудочков. Эффект кардиоциклида не уменьшается с увеличением ЧСС, то есть он проявляет частотно-независимое действие. Соталол также увеличивает интервалы QT и QTc, ЭРП предсердий и желудочков. Следует отметить, что соталол сильнее, чем кардиоциклом угнетает функцию синусового узла и снижает ЧСС.

Во второй серии экспериментов исследованы электрофизиологические свойства кардиоциклида и соталола на фоне инфузии изопроterenолола.

Кардиоциклом в условиях активации симпатической нервной системы оказывает следующее действие на интервалы ЭКГ: увеличивает PP, не изменяет PQ и QRS комплекс (табл. 1). Интервалы QT и QTc, отражающие процессы реполяризации миокардиальных клеток, достоверно возрастают. Отмечено достоверное удлинение интервала гисограммы РА, интервалы АН и НV не изменяются. На фоне инфузии изопроterenолола кардиоциклом сохраняет свое угнетающее действие на функцию синусового узла (возрастают ВВФСУ и КВВФСУ) и на AV-узел (возрастает интервал CL1:1, отражающий предсердно-желудочковое проведение). На фоне инфузии изопроterenолола влияние кардиоциклида на ЭРП предсердий и желудочков полностью сохраняется. При этом ЭРП предсердий возрастает в данных условиях в большей степени, чем без симпатической стимуляции (рис. 1).

Анализ зависимости интервала QT от ЧСС на фоне инфузии изопроterenолола показал, что увеличение интервала QT наблюдается на всех частотах, при этом не было достоверных изменений между графиками, отражающими указанную зависимость при введении кардиоциклида и кардиоциклида на фоне изопроterenолола. Следует отметить, что зависимость QT от ЧСС, наблюдаемая в контроле, под влиянием кардиоциклида на фоне изопроterenолола сохраняется (рис. 2а). Кардиоциклом на фоне инфузии изопроterenолола увеличивает ВВФСУ на всех частотах навязанного ритма (рис. 2в). Однако, на фоне инфузии изопроterenолола наблюдается достоверное уменьшение влияния кардиоциклида на ВВФСУ.

Соталол на фоне инфузии изопроterenолола вызывает увеличение интервалов PP, PQ; величина комплекса QRS не изменяется (табл. 1). Интервалы QT и QTc в данных условиях также возрастают, однако влияние на эти параметры снижается почти вдвое по сравнению с показателями, полученными в экспериментах без введения изопроterenолола (рис. 1). Интервалы гисограммы АН и НV возрастают. На фоне инфузии изопроterenолола незначительно снижается влияние соталола на ВВФСУ и КВВФСУ. Замедление проведения по AV-узлу проявляется в полном объеме. Следует отметить, что наблюдается достоверное увеличение ЭРП предсердий под влиянием соталола на фоне инфузии изопроterenолола, хотя этот эффект проявляется в меньшей степени, чем без изопроterenолола (рис. 1). Достоверного увеличения ЭРП желудочков в данных условиях под влиянием соталола не отмечено.

При анализе зависимости интервала QT от ЧСС под влиянием соталола на фоне инфузии изопроterenолола установлено, что соталол вызывает увеличение интервала QT на всех частотах навязанного ритма, зависимость QT от ЧСС сохраняется (рис. 2б). Однако, при сравнении прямых регрессионной зависимости кардиоциклида и соталола показано, что влияние кардиоциклида на интервал QT достоверно больше, чем соталола.

Соталол на фоне изопроterenолола вызывает увеличение ВВФСУ при всех частотах навязанного ритма. При этом зависимость ВВФСУ от ЧСС, которая наблюдалась в контроле, не проявляется. Следует заметить, что прямая регрессионной зависимости ВВФСУ от ЧСС на фоне соталола располагается выше прямой, полученной в условиях инфузии изопроterenолола, то есть влияние соталола на ВВФСУ при симпатической стимуляции слабее, чем без нее. Однако, по сравнению с кардиоциклом эффект соталола на ВВФСУ в условиях инфузии изопроterenолола достоверно более выражен (рис. 2г).

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение. Кардиоциклом на фоне инфузии изопроterenолола сохраняет свои электрофизиологические свойства: увеличение QT и QTc, а также ЭРП предсердий и желудочков. Следует отметить, увеличение ЭРП предсердий проявляется в большей степени, чем без изопроterenолола; угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу напротив несколько снижается. Частотно-независимое действие кардиоциклида сохраняется.

Электрофизиологические эффекты соталола на фоне инфузии изопроterenолола проявляются слабее, особенно влияние на ЭРП предсердий и желудочков. Однако, остается достаточно выраженное угнетающее действие на функцию синусового и AV-узлов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из литературы известно, что действие многих антиаритмических препаратов III класса (сематилида, дофетилида, d-соталола и др.) на фоне инфузии изопроterenолола ослабляется или совсем не появляется, что связано с их частотно-зависимым действием [19]. Как известно, β-адренергические катехоламины могут значительно модулировать электрофизиологическое действие антиаритмических средств. Они активируют медленный ком-

понент калиевого тока (I_{Ks}) задержанного выпрямления [20]. В результате хлорные и пейсмекерные токи также активируются [6]. Стимуляция β -адренергических структур может ускорять внутрижелудочковое проведение, что связано с активацией быстрого входящего натриевого тока (I_{Na}), увеличивается также автоматизм, что объясняется возрастанием медленного входящего кальциевого тока (I_{Ca}). Эти данные имеют важное значение для суждения о способности антиаритмических веществ различного механизма действия либо противостоять симпатическому возбуждению, либо изменять характер и интенсивность действия.

Кардиоциклид блокирует не только быстрый (I_{Kr}), но и медленный (I_{Ks}) компоненты калиевого тока задержанного выпрямления. Вместе с тем известно, что именно I_{Ks} принимает участие в процессе реполяризации при высокой частоте сердечного ритма. Можно полагать, что способность блокировать медленный (I_{Ks}) компонент калиевого тока задержанного выпрямления является основным механизмом его устойчивости к действию изопротеренола.

Соталол проявляет свойства препаратов II и III классов. Он удлиняет потенциал действия и увеличивает ЭРП предсердий и желудочков. В клинике соталол урежает сердечный ритм и вызывает увеличение интервала QT [8, 13, 16]. Из литературы известно, что соталол блокирует быстрый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления, а также обладает β -блокирующими свойствами. Бета-блокаторы применяются у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с целью снижения смертности и повторных инфарктов миокарда [3]. Соталол уменьшает риск возникновения внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [7, 25]. В проведенных нами исследованиях соталол проявляет свойства, характерных для препаратов III класса (увеличивает интервалы QT и QTc, ЭРП предсердий и желудочков). По-видимому, из-за наличия β -блокирующих свойств соталол оказывает более выраженное, чем кардиоциклид, угнетающее влияние на проведение и функцию синусового узла. Соталол оказывает частотно-зависимое действие и его электрофизиологические эффекты, связанные с влиянием на процессы реполяризации и

рефрактерность, уменьшаются на фоне инфузии изопротеренола. По-видимому, это явление связано с тем, что соталол блокирует только быстро активируемый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления. Однако, влияние соталола на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу на фоне инфузии изопротеренола заметно не снижается. Это, по-видимому, обусловлено его способностью оказывать β -блокирующее действие, с которым связано проявление определенных электрофизиологических свойств соталола при симпатической стимуляции.

ВЫВОДЫ

1. Кардиоциклид – новый антиаритмический препарат III класса удлиняет интервалы QT и QTc, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, оказывает угнетающее действие на функцию синусового узла и замедляет проведение по AV-узлу.
2. Электрофизиологическое действие кардиоциклида связано с блокадой медленно (I_{Ks}) и быстро (I_{Kr}) активируемых компонентов калиевого тока задержанного выпрямления, что, по-видимому, обеспечивает его частотно-независимое действие, а также способность полностью проявлять свои электрофизиологические эффекты при симпатической стимуляции.
3. Соталол проявляет свойства препаратов III класса и обладает способностью блокировать β -адренергические структуры сердца. Он удлиняет интервалы QT и QTc, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, а также оказывает выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу.
4. Соталол в отличие от кардиоциклида оказывает частотно-зависимое действие, что, вероятно, связано с его способностью блокировать только быстрый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления. Этот механизм лежит в основе уменьшения влияния соталола на процесс реполяризации и рефрактерности при активации симпатической нервной системы.
5. Способность соталола сохранять свое угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по AV-узлу на фоне инфузии изопротеренола связано, вероятно, с его β -блокирующей активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф., Кишук Е.П. «Новый антиаритмический препарат III класса среди дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот» Вестник РАМН, 1998, №11, с.42-46.
2. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф., Кишук Е.П. «Новый антиаритмический препарат III класса. Фармакологические свойства и электрофизиологические механизмы» Вестник Аритмологии, 1998, №9, с.39-42.
3. Bigger J.T., Weld F.M., Rolnitzky L.M. Prevalence characteristics and significance of ventricular tachycardia detected with ambulatory electrocardiographic recoding in the late hospital phase of acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1981, 48, 815.
4. Gintant G.A. Two components delayed rectifier current in canine atrium and ventricle: does I_{Ks} play a role in the reverse rate-dependence of class III agents. Circ. Res, 1996, v.78, pp.26-37.
5. Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circ. Res. 1950, 1, 1318-1328.
6. Harvey RD., Hume YR. Autonomic regulation of a chloride current in heart. Science, 1989, 244, 983-988.
7. Jordaens L., Gorgels A., Stroobandt R., Temmerman J. "Efficacy and safety of intravenous sotalol for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia". Am J Cardiol 1991, 68, 35-40.
8. Julian D.C., Jackson F.S., Prescott R.J. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. The Lancet., 1982, 82, 1142.
9. Klapperstuck M., Markward F. The new antiarrhythmic substance AWD 23111 inhibits the delayed rectifier potassium current (IK) in guinea pig ventricular myocytes. Pharmazie, 1999, 54, 61-69.
10. Lee NC, Matsuda JJ., Reynertson SJ., Martins JB., Shi-

- bata EF. Reversal of lidocaine effects on sodium currents by isoproterenol in rabbit hearts and heart cell. *J Clin. Invest.* 1993, 91, 693-701.
11. Martin CL, Palomo MA., McMahan EG. Comparison of bidisomide, flecainide and dofetilide on action potential duration in isolated canine atrium: effects of isoproterenol. *J Pharmacol Exp. Therap.*, 1996, 278, 154-162.
 12. Meredith J.T., Broughton A., Jennings G.L., Esler M.D. Evidence of selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N. Engl J Med*, 1991, 325, 618-624.
 13. Neuvonen P.J., Elonen E., Janskanen A., Tuomilehto J. "Sotalol prolongation of QT interval in hypertensive patients" *Clin. Pharmacol Ther.*, 1982, 32, 1, 25-32.
 14. Papp J.G., Szekeres L., Szmolenski T. "The effects of guinidine, ajmaline, papaverine and adrenergic beta-receptors inhibitor in experimental BaCl₂ arrhythmia developed for quantitative assay of antiarrhythmic drugs". *Acta Physiol. Acad. Sci.* 1967, №32, p.365.
 15. Poppe H, Schinder R, Marx D. et al. New Aminocarbonyloxamides with Class III Antiarrhythmic Activity. *Arch. Pharm. Burn. Med. Chem*, 1999, 332, 233-242.
 16. Rabine L.M., Soumagne D., Stiels B. Long term sotalol therapy in patients with ventricular arrhythmias *Acta Cardiologica V. XLI.*, 1986, 89.
 17. Rieffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L., Postowski E.N., Dibianco R. *Clin. Cardiol.* 1994, v.17, p.103-116.
 18. Roden D.M. "Current status of Class III Antiarrhythmic drugs". *J. Am. Cardiol.* 1993, v.72, p.44B-49B.
 19. Sager P.T., Follmer C., Uppal P., Pruitt C., Godfrey R. The effects of β -adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic action of amiodarone and sotalol in humans. *Circulation*, 1994, 90, 1811-1819.
 20. Sanguinetti M.C., Jurkiewicz N.K., Scott A., Siegl P.K. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in quinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ. Res.* 1991, 68, 77-84.
 21. Singh BN. "A study of the pharmacological actions of certain drugs and hormones with a particular reference to cardiac muscle" [Thesis]. Oxford, England: University of Oxford, 1971.
 22. Singh BN., Nademanee K., "Sotalol: A beta blocker with unique antiarrhythmic properties" *Amer. Heart J.*, 1987, 114, 1, 1, 121-139.
 23. Singh BN., Vaughan Williams EM. "A third class of antiarrhythmic action: effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological action on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3676. *Br J Pharmacol*, 1970, 39, 675-89.
 24. Strauss H.C., Bigger JT., Hoffman B.F. "Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ 1999 on dog and rabbit cardiac tissue". *Circ Res.*, 1970, 26, 661-70.
 25. Waldo A.L., Camm A.J., de Ruyter H., Freidman P.L., MacNeil D.J. et al "Survival with oral dSotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD-trial) *Am J Cardiol*, 1995, May 15, 75 (15):1023-7.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С СОТАЛОЛОМ ПРИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ.

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

В опытах на наркотизированных собаках после двуступенной перевязки коронарной артерии на фоне программной электрической стимуляции кардиоциклид проявляет свойства III класса антиаритмического действия: удлиняет реполяризацию желудочков, увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков. Интенсивность антиаритмических эффектов кардиоциклида не зависит от частоты навязанного ритма. Основой его частотно-независимого действия является способность блокировать медленно активируемый (I_{Ks}) компонент калиевого тока задержанного выпрямления. Соталол, также проявляющий свойства препаратов III класса и обладающий бета-блокирующей активностью, оказывает более выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по сравнению с кардиоциклидом. По-видимому, это связано с его способностью блокировать адренорецепторы сердца. Соталол имеет частотно-зависимое действие, что связано с блокадой только быстро активируемого (I_{Kr}) компонента калиевого тока задержанного выпрямления.

На фоне инфузии изопроterenоло кардиоциклид полностью сохраняет интенсивность и характер электрофизиологического и антиаритмического действия. Влияние соталола на процесс реполяризации и рефрактерность миокардиальной клетки на фоне активации симпатической нервной системы заметно снижается. Способность соталола угнетать проведение и функцию синусового узла на фоне инфузии изопроterenоло сохраняется.

ELECTROPHYSIOLOGIC PROPERTIES OF CARDIOCYCLIDE, A NEW III-CLASS ANTIARRHYTHMIC DRUG, IN COMPARISON WITH SOTALOL IN BETA-ADRENERGIC STIMULATION

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

In experiments in anaesthetized dogs after two-step occlusion of the coronary artery under programmed electrical stimulation Cardiocyclide demonstrated properties of class III antiarrhythmic agent. It was shown to prolong the ventricular repolarisation, and lengthen the effective refractory atricle and ventricle periods. The intensity of Cardiocyclide antiarrhythmic effects was found independent of induced rate. This rate-independent action is based on Cardiocyclide ability to block the slow activating component (I_{Ks}) of delayed rectified potassium current. Sotalol, which also has class III antiarrhythmic properties and produces beta-blocking activity, exerts more pronounced inhibiting effect on sinus node function and conduction as compared to that of Cardiocyclide. It can probably be attributed to Sotalol ability to block heart adrenoceptors. Sotalol has the frequency-dependent action due to blockade of rapid activating component (I_{Kr}) of delayed rectified potassium current only.

While on isoproterenol infusion Cardiocyclide retains completely the electrophysiological and antiarrhythmic effects. The effect of Sotalol on repolarisation and refractoriness of myocardial cells markedly diminishes under sympathetic nervous system activation. Sotalol ability to inhibit conduction and suppress sinus node automaticity while on isoproterenol infusion remains.