

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Ю.Миронов, С.П.Голицын, С.Ф.Соколов, Е.Б.Майков,
Н.Б.Шлевков, Ю.А.Юричева, Ю.В.Мареев, Л.В.Розенштраух, Е.И.Чазов

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИФЕРИДИЛА СООБЩЕНИЕ I: ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НИФЕРИДИЛА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИКАРДИЯМИ *Институт клинической кардиологии им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва*

С целью детального изучения электрофизиологических эффектов нового отечественного препарата III класса ниферидила в рамках фазы II клинического испытания обследовано 25 пациентов (18 мужчин) в возрасте от 19 до 73 лет с документированными пароксизмами наджелудочковых тахикардий.

Ключевые слова: наджелудочковые тахикардии, ниферидил, электрофизиологические эффекты, рефрактерность, реполяризация желудочков, атриовентрикулярное проведение, аритмогенный эффект.

To study in detail electrophysiological properties of Niferidil, a novel III-class antiarrhythmic manufactured in Russia, 25 patients including 18 men aged 19-73 years with documented paroxysms of supraventricular tachycardia were examined during a Phase II clinical trial.

Key words: supraventricular tachycardia, Niferidil, electrophysiological effects, refractoriness, ventricular repolarization, atrio-ventricular conduction, arrhythmogenic effect.

В последние годы большое внимание уделяется созданию антиаритмических препаратов III класса, основным электрофизиологическим эффектом которых является увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов и специализированной проводящей системы сердца за счёт замедления фаз реполяризации, что, в свою очередь, приводит к увеличению рефрактерных периодов тканей сердца [1, 2]. В разных странах синтезированы и проходят испытания ряд препаратов этого класса. Вслед за созданием и клиническим внедрением первого в нашей стране препарата III класса нибентана [3-6] дальнейшие разработки в этом направлении привели к синтезу производного пиперидил-4-этана, получившего название ниферидил (РГ-2) [7]. Механизм его действия, как и нибентана, основан на подавлении выходящего калиевого тока замедленного выпрямления I_{K^+} , что приводит к увеличению продолжительности фазы реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов, удлинению рефрактерных периодов предсердий и желудочков сердца. Кроме того, препарат подавляет медленный входящий кальциевый ток $I_{Ca,L}$ [8]. Ниферидил также ослабляет действие карбохола, что косвенно указывает на антихолинергическую активность препарата [9].

В рамках фазы I клинического испытания ниферидила, которая проведена у ограниченного количества испытуемых с применением внутрисердечного электрофизиологического (ЭФ) исследования (ЭФИ), были получены предварительные данные о влиянии препарата на ЭФ параметры сердца человека. Прежде всего, был определён оптимальный диапазон доз для внутривенного введения ниферидила, который составил 10-30 мкг/кг. Продолжение клинических испытаний требует детального изучения электрофизиологических эффектов ниферидила, что и явилось целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках фазы II клинического испытания препарата ниферидила. В него включали пациентов с документированными пароксизмами наджелудочковых тахикардий (ПНЖТ) в возрасте 18 лет и старше, имевших показания к проведению внутрисердечного ЭФИ в связи с предполагаемой катетерной аблацией ПНЖТ. После подписания больным информированного согласия проводилось предварительное обследование для выявления возможных критериев исключения пациента из исследования. Оно предусматривало регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, проведение эхокардиографического исследования и суточного мониторирования (СМ) ЭКГ по Холтеру, общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение концентрации Т4 и ТТГ в сыворотке крови, тест на беременность (для женщин детородного возраста).

Критериями исключения больных из исследования были положительный результат теста на беременность, выявленная органическая патология сердца (постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, пороки сердца, первичные заболевания миокарда), длительность комплекса QRS >120 мс при отсутствии признаков предвозбуждения желудочков (ПВЖ), удлинение интервала QTc >440 мс, зарегистрированная ранее устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд/мин в покое, гипокалиемия (<3,5 ммоль/л) и/или гипوماгнемия (<0,45 ммоль/л), клинически значимые повышения АЛТ, АСТ и креатинина в биохимическом анализе крови, клинически значимый тиреотоксикоз или гипотиреоз, паузы в ритме сердца, длительностью более 3 с, по данным СМ ЭКГ,

признаки инфекционно-воспалительного процесса, отказ больного от дальнейшего участия в исследовании на любом из его этапов.

Всего в исследование включено 25 пациентов (18 мужчин) в возрасте от 19 до 73 лет. У 11 пациентов имелись признаки ПВЖ. ЭФИ проводили после отмены всех лекарственных препаратов не менее чем через 5 периодов их полувыведения. Процедуру зондирования сердца выполняли бедренным доступом под местной анестезией 0,25% раствором новокаина, седативных препаратов не использовали. В полость сердца вводили четыре диагностических зонда-электрода, которые устанавливали в верхний отдел правого предсердия, в коронарный синус до дистального его отдела, поперек трехстворчатого клапана и в верхушку правого желудочка. С помощью зондов-электродов осуществлялась регистрация эндокардиальных электрограмм (ЭГ) соответствующих отделов сердца и их электростимуляция (ЭКС), которую выполняли с помощью стимулятора Biotronic UHS-20. Стимуляцию осуществляли электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 2 мс, амплитуда которых вдвое превышала порог диастолической деполяризации. Регистрацию и анализ электрических сигналов осуществляли с помощью компьютерной станции для ЭФИ General Electric Prucka v.6.5. Интервалы ЭКГ и внутрисердечных ЭГ измеряли при скорости развертки экрана 100 и 200 мм/с, используя внутренние измерители системы.

Исследование состояло из трёх последовательных этапов. В ходе контрольного исследования производили оценку ЭФ параметров различных отделов сердца и индуцировали имеющиеся у больного аритмии. Затем производили повторную индукцию ПНЖТ с последующим введением ниферидила во время пароксизма для оценки его купирующей эффективности. Ниферидил вводили в локтевую вену в течение 5 минут в расчётной дозе 20 мкг/кг массы тела. У пациентов с неустойчивыми ПНЖТ купирующая эффективность препарата не оценивалась, введение болюса осуществлялось на синусовом ритме. Через 15 минут после окончания введения ниферидила программу ЭКС сердца повторяли в полном объеме контрольного исследования для оценки ЭФ эффектов препарата. После завершения программы исследования в течение 24 часов за пациентами осуществляли непрерывное наблюдение в условиях блока интенсивной терапии для контроля возможных нежелательных эффектов препарата. Длительность интервалов PQ, QRS и QT измеряли с учетом всех 12 наружных отведений ЭКГ, выбирая наибольшее из полученных значений. Частотную коррекцию интервала QT проводили по формуле Баззета (QTc).

Программы исходного и контрольного ЭФИ выполнялись по протоколу, включавшему измерение интервалов ЭКГ, времени внутрипредсердного проведения - ВВП (интервал от начала волны Р во II отведении ЭКГ и началом предсердной осцилляции на электрограмме пучка Гиса) и межпредсердного проведения - ВМП (интервал от начала предсердной осцилляции на ЭГ верхнего отдела правого предсердия до начала предсердной осцилляции на ЭГ дистального полюса электрода коронарного синуса). Для измерения време-

ни восстановления синусового узла проводилась ЭКС верхнего отдела правого предсердия с частотой, превышающей частоту синусового ритма на 10 имп/мин с дальнейшим увеличением частоты ЭКС на 10 имп/мин в каждом последующем цикле. Время синоатриального проведения измеряли по методу Nagula [10]. Для определения точки Венкебаха атриовентрикулярного (АВ) узла, вентрикуло-атриальной проводящей системы (ВАПС) и оценки пропускной способности добавочных путей проведения (ДПП) выполнялась ЭКС верхних отделов правого предсердия и верхушки правого желудочка с возрастающей частотой (не менее 10 сек при каждой частоте). Длительности рефрактерных периодов отделов сердца были измерены при ЭКС предсердий и желудочков одиночными экстрастимулами на базовом ритме с частотой 100 имп/мин (экстрастимул наносили после каждого 8-го импульса базового ритма с уменьшением интервала сцепления на 10 мс в каждом последующем цикле ЭКС). Методика определения рефрактерных периодов была подробно описана ранее [11, 12].

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы управления электронными таблицами Microsoft Excel 2007 и статистического пакета GraphPad Prism v 5.5. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между парными величинами с нормальным распределением применяли парный критерий Стьюдента (Student's paired t-test), а для оценки различий между парными данными с ненормальным распределением - критерий Уилкоксона (Wilcoxon's test). Для оценки статистической значимости различий между качественными показателями был использован точный тест Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности принимали значение $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние ниферидила на временные интервалы ЭКГ анализировали отдельно у больных, имевших ($n=11$) и не имевших ($n=14$) признаки ПВЖ. При отсутствии ПВЖ ниферидил достоверно не изменял длительности волны Р, интервалов PQ и QRS. После введения препарата у всех больных было отмечено существенное и достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc. В среднем, эти показатели увеличились на 25,02% и 21,61%, соответственно (табл. 1). У 5 пациентов удлинение интервала QT сопровождалось появлением волны U, которая регистрировалась на нисходящей фазе волны Т или сразу после неё (рис. 1). Амплитуда волны U в среднем составила 0,15 мВ, а средняя продолжительность интервала QU - 555 мс.

У одного больного под действием ниферидила отмечено резкое увеличение продолжительности интервалов QT (от 382 мс до 637 мс) и QTc (от 431 мс до 703 мс), которое происходило за счёт увеличения длительности интервала ST (рис. 2) в отличие от всех остальных случаев, где удлинение было связано с увеличением продолжительности зубца Т. Это сопровож-

ждалось появлением желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, а также двумя короткими пробежками полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* (TDP) (рис. 2). Однократно эпизод TDP (13 комплексов) сопровождался кратковременным потемнением в глазах, слабостью. Желудочковая аритмия устранялась ЭС предсердий с частотой 100 имп/мин, возобновляясь при пробных прекращениях стимуляции, и полностью исчезла через 60 мин. За последу-

ющий период наблюдения желудочковые нарушения ритма не рецидивировали, длительность интервала QT нормализовалась в течение 24 часов.

У 11 пациентов, имевших признаки ПВЖ, отмечено незначительное, но статистически значимое увеличение продолжительности интервала Р-дельта (в среднем, на 6,62%), сопровождавшееся уменьшением амплитуды и продолжительности «Δ-волны». В этой группе больных также отмечено меньшее (по сравнению с пациентами без ПВЖ), но статистически достоверное увеличение длительности интервалов QT и QTc (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние ниферидила на показатели ЭКГ у пациентов с отсутствием и наличием признаков преждевременного возбуждения желудочков

	Исходно	Ниферидил	Прирост, мс	Прирост, %	p
Пациенты без преждевременного возбуждения желудочков (n=14)					
Р, мс	104,1±6,7	107,2±6,2	3,09	3%	>0,05
PQ, мс	153,6±19,9	155,2±17,7	1,6	1,01%	>0,05
QRS, мс	99,6±7,7	101,2±7,4	1,55	1,6%	>0,05
QT, мс	376,5±21,7	470,6±37,8	94,2	25%	<0,001
QTc, мс	439,5±25,5	534,5±39	95	21,6%	<0,05
Пациенты с преждевременным возбуждением желудочков (n=11)					
Р, мс	95,4±7,2	98,1±5,6	2,70	2,8%	>0,05
Р-Δ, мс	108,7±7,4	115,9±10,2	7,20	6,6%	<0,05
QRS, мс	143,7±26,1	147,56±24,5	-1,56	-1,08%	>0,05
QT, мс	404,4±29	471,8±62	67,4	16,7%	<0,001
QTc, мс		538,6±63,4	66,33	14%	<0,05

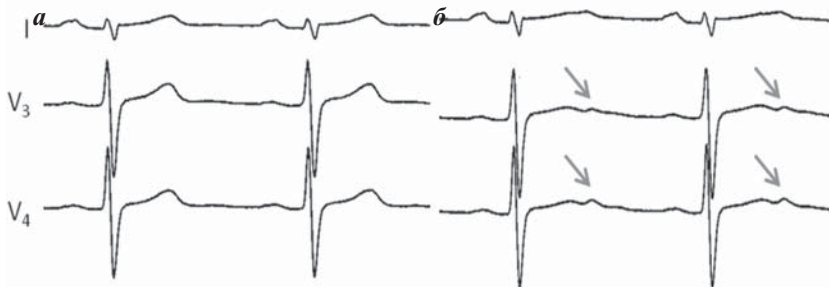


Рис. 1: Изменения ЭКГ под действием ниферидила: а - ЭКГ больного до начала введения болюса препарата - QT 336 мс, QTc 392 мс; б - ЭКГ того же больного через 15 мин. после окончания введения препарата; обращает на себя внимание удлинение интервала QT и появление волны U, выраженной в отведениях V3 и V4 (обозначена стрелками) - QT 378 мс, QTc 450 мс, QU 405 мс.



Рис. 2. Проаритмическое действие ниферидила: а - ЭКГ до начала введения препарата (QT 382 мс; QTc 431 мс); б - ЭКГ спустя 10 минут после окончания введения препарата - увеличение продолжительности интервала QT за счёт интервала ST (QT 594 мс; QTc 642 мс), появление желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии; в - ЭКГ спустя 12 минут после окончания введения ниферидила - появление коротких пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*.

Влияние препарата на ЭФ показатели сердца удалось оценить у 23 из 25 больных. Исключение составили пациент с чрезмерным удлинением интервала QT и желудочковой аритмией и пациент с развившимся в ответ на механическое раздражение зондом эндокарда правого предсердия устойчивым пароксизмом мерцательной аритмии. Еще 2 больным не удалось установить зонд в дистальном отделе коронарного синуса и у них не определяли рефрактерные периоды левого предсердия и ВМП. При анализе влияния ниферидила на ЭФ показатели АВ узла и системы Гиса-Пуркинье из расчётов были исключены 11 пациентов с признаками ПВЖ и, таким образом, в этот анализ вошли данные 14 обследованных. Отдельный анализ был проведён у 8 пациентов с продольной диссоциацией АВ соединения.

Под действием ниферидила отмечено незначительное, но статистически значимое удлинение среднего сердечного цикла (в среднем, на 36,33 мс), не сопровождавшееся достоверным изменением времени восстановления функции синусового узла и его скорректированной величины. Время синоатриального проведения незначительно, но статистически

значимо, уменьшилось. После введения препарата не обнаружено достоверного увеличения ВВП и ВМП, времени проведения по АВ узлу (интервал АН) и системе Гиса-Пуркинье (интервал НV) (табл. 2).

Влияние препарата на миокард предсердий проявилось в значительном и статистически значимом увеличении его рефрактерности (табл. 3). Эффективный рефрактерный период (ЭРП) правого предсердия увеличился в среднем на 21,8%. Относительный рефрактерный период (ОРП) правого предсердия возрос в среднем на 23,9%. Функциональный рефрактерный период (ФРП) правого предсердия увеличился в среднем на 24,7%. Рефрактерные периоды левого предсердия претерпели сопоставимые изменения. Отмечено нарастание ЭРП в среднем на 20%. ОРП увеличился в среднем на 21,8%, в то время как средний прирост ФРП составил 23,2%.

Под влиянием ниферидила было зарегистрировано менее существенное по сравнению с аналогичными показателями миокарда предсердий, но статистически достоверное увеличение рефрактерности миокарда правого желудочка. ЭРП правого желудочка увеличился в среднем на 12,3%. ОРП возрос в среднем на 10,6%. Прирост ФРП составил в среднем 10,7% (табл. 3).

Изменение частоты ЭКС правого предсердия, обеспечивающей развитие блокады в АВ проводящей системе (так называемой «точки Венкебаха»), было изучено у 8 пациентов. При наращивании частоты стимуляции предсердий у всех больных блокада АВ проведения до и после введения ниферидила была зарегистрирована на уровне АВ-узла. Под действием препарата отмечено статистически значимое снижение «точки Венкебаха» на 20% (табл. 4).

Под влиянием препарата у 5 больных отмечено существенное увеличение ЭРП, ФРП и ОРП АВ узла (на 21,6%, 12,5% и 14,4%, соответственно), однако данные изменения оказались статистически недостоверными (табл. 4). Во всех остальных случаях увеличенные под действием ниферидила рефрактерные периоды предсердий превысили величины рефрактерных периодов АВ узла, сделав невозможным их определение.

У шести пациентов с продольной диссоциацией в АВ-узле удалось оценить влияние ниферидила на ЭФ характеристики быстрого проводящего пути. Под влиянием препарата отмечено повышение его ЭРП, ОРП и ФРП на 11,8%, 12,5% и 9,3%, соответственно (табл. 4). Данные изменения оказались статистически недостоверными.

В связи с выраженным увеличением рефрактерных периодов предсердий влияние препарата на ЭФ параметры медленного проводящего пути удалось оценить только у двух пациентов. Под влиянием ниферидила отмечено недостоверное повышение ЭРП медленного пути проведения на 16,4% (см. табл. 4). Оценить влияние препарата на длительность ОРП и ФРП не представилось возможным, в связи с тем, что они превышали длительность ЭРП быстрого пути проведения в АВ узле.

При частой стимуляции предсердий у 4 из 8 больных под влиянием препарата отмечено появление частото-зависимого нарушения внутрижелудочковой

Таблица 2.

Влияние ниферидила на показатели автоматизма синусового узла, время синоатриального проведения и на временные показатели проведения импульса по предсердно-желудочковой проводящей системе

	Исходно	Ниферидил	Прирост, мс	Прирост, %	p
ССЦ, мс	740,3±103,1	776,67±102,5	36,3	4,9%	<0,05
ВВФСУ, мс	1057,8±188,2	1030,4±209,6	-26,1	-2,5%	>0,05
КВВФСУ, мс	247,5±113,5	246,05±92,9	-1,4	-0,6%	>0,05
ВСАП, мс	151,6±40,7	141,03±48,7	-8,7	-5,7%	<0,05
ВВП, мс (n=23)	35,6±8,7	36,8±12,3	1,2	3,5%	>0,05
ВМП, мс (n=21)	73,9±14	76±14,9	2,1	2,9%	>0,05
АН, мс (n=14)	79,2±14,1	83,7±14,6	4,5	5,6%	>0,05
НV, мс (n=14)	34,4±15	35,7±14,9	1,2	3,6%	>0,05

Здесь и далее: ССЦ - средний сердечный цикл; ВВФСУ - время восстановления функции синусового узла; КВВФСУ - его скорректированное значение, ВВП - время внутрипредсердного проведения; ВМП - время межпредсердного проведения; АН - время проведения по АВ узлу; НV - время проведения по системе Гиса-Пуркинье

Таблица 3.

Влияние ниферидила на длительности эффективного, относительного и функционального рефрактерных периодов предсердий и правого желудочка

		Исходно	Ниферидил	Прирост, мс	Прирост, %	p
ПП (n=23)	ЭРП, мс	224,5±26,1	273,5±36,6	49,00*	21,8%	<0,001
	ОРП, мс	278±32,3	344,4±46,1	66,5**	23,9%	<0,01
	ФРП, мс	252,3±29,3	314,5±42,1	62,2**	24,7%	<0,001
ЛП (n=21)	ЭРП, мс	224±20,6	269±27,7	45*	20%	<0,01
	ОРП, мс	256±23,6	310,4±32	55,9**	21,8%	<0,001
	ФРП, мс	249,6±23	307,7±31,7	57,9**	23,2%	<0,05
ПЖ (n=23)	ЭРП, мс	216,2±19,9	242,9±26,1	26,7	12,3%	<0,01
	ОРП, мс	273,1±25,1	302,2±32,5	28,9	10,6%	<0,05
	ФРП, мс	256±23,5	283,7±30,5	27,5	10,7%	<0,01

Здесь и далее, ПП - правое предсердие, ЛП - левое предсердие, ПЖ - правый желудочек, ЭРП - эффективный рефрактерный период; ОРП - относительный рефрактерный период; ФРП - функциональный рефрактерный период; * p<0,05; ** p<0,01 по сравнению с увеличением рефрактерных периодов ПЖ

проводимости по типу блокады правой (у 3 больных) или левой (у 1 больного) ножки пучка Гиса, что явилось проявлением существенного влияния ниферидила на продолжительность рефрактерных периодов системы Гиса-Пуркинье (см. табл. 4; рис. 3). Отмечено достоверное увеличение ОРП этого участка проводящей системы на 35,8%, а ФРП - на 34,4%. Оценить динамику ОРП и ФРП удалось у 9 и 7 больных, соответственно. В остальных случаях изучить изменения данных показателей не представлялось возможным в связи с предшествующим достижением ФРП предсердий или АВ узла. По этой же причине ни у одного из пациентов не удалось оценить влияние препарата на ЭРП системы Гиса-Пуркинье.

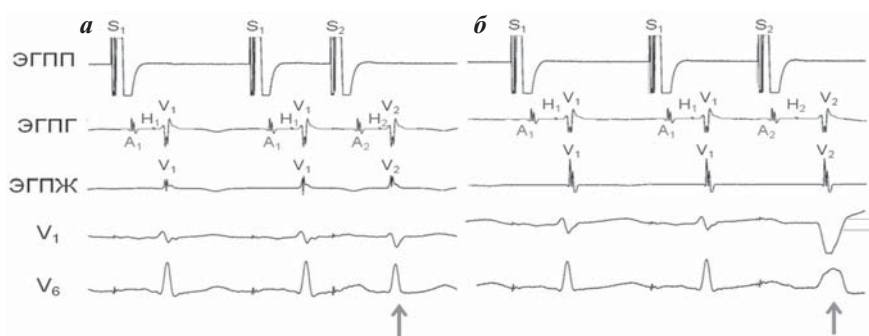


Рис. 3. Увеличение относительного рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье под влиянием ниферидила: а - программная стимуляция правого предсердия до введения препарата - при интервале сцепления экстрасимула $S_1S_2=320$ мс регистрируется нормальная морфология комплекса QRS (обозначено стрелкой); б - программная стимуляция правого предсердия после введения препарата - при большем интервале сцепления экстрасимула ($S_1S_2=430$ мс) зарегистрировано aberrantное проведение на желудочки - блокада левой ножки пучка Гиса (обозначено стрелкой) с увеличением интервала HV ($H_1V_1=36$ мс; $H_2V_1=87$ мс), как отражение задержки проведения по системе Гиса-Пуркинье (ЭГПП - электрограмма правого предсердия; ЭГПЖ - электрограмма правого желудочка).

Влияние ниферидила на рефрактерные периоды и точку Венкебаха АВ узла, системы Гиса-Пуркинье и ретроградной венатрикулярной проводящей системы

		Исходно	Ниферидил	Прирост, абс.	Прирост, %	p
АВУ	ЭРП, мс (n=5)	222±33,5	270±28,3	48	21,6	>0,05
	ОРП, мс (n=5)	460±18,7	514±16,7	57,5	12,5	>0,05
	ФРП, мс (n=5)	370±36,2	426,6±28	53,2	14,4	>0,05
	ТВ, имп/мин (n=8)	180±12,2	143,9±11,3	-36,1	-20	<0,05
СГП	ОРП, мс (n=9)	358,3±34,3	485,6±19,4	128,1	35,8	<0,001
	ФРП, мс (n=7)	348,6±31,3	468,6±18,6	120	34,4	<0,01
ВАПС	ЭРП, мс (n=7)	326,7±132,6	381,7±66,5	55	16,8	>0,05
	ОРП, мс (n=7)	398,6±90,5	457,1±72,3	58,6	14,7	>0,05
	ФРП, мс (n=7)	381,4±87,3	441,4±7	60	15,7	>0,05
	ТВ, имп/мин (n=7)	157±9,5	135±10,8	-22	-14	>0,05

здесь и далее, ТВ - точка Венкебаха; СГП - система Гиса-Пуркинье; ВАПС - венатрикулярная проводящая система

У 7 пациентов удалось оценить эффекты ниферидила на ретроградную (ВАПС). После введения препарата наблюдались недостоверное снижение «точки Венкебаха» (в среднем, на 19,1%) и увеличение длительностей ЭРП, ОРП и ФРП ВАПС, соответственно, на 16,8%, 14,7% и 15,7% (см. табл. 4).

Действие препарата на электрофизиологические показатели ДПП (пучков Кента) было изучено у 15 больных, из них у 4 ДПП функционировали только в ретроградном направлении. У 9 из 11 больных с ПВЖ на синусовом ритме ДПП проводили импульс антеградно и ретроградно, а у 2 больных - функционировали только в антеградном направлении. После введения ниферидила отмечено существенное и до-

стоверное уменьшение частоты стимуляции предсердий, обеспечивающей развитие блокады проведения по ДПП в антеградном направлении в среднем на 22,2% (табл. 5). У 1 из 11 больных рефрактерность ДПП для антеградного проведения была ниже рефрактерности миокарда предсердий, как до, так и после введения препарата, и, таким образом, была недоступна определению. У остальных 10 больных под действием ниферидила произошло существенное и достоверное увеличение рефрактерных периодов ДПП для антеградного проведения: ЭРП увеличился в среднем на 21,5%, ОРП - на 18,6%, ФРП - на 18,7% (табл. 5, рис. 4).

У одной пациентки при исходном исследовании не удалось определить рефрактерные периоды ДПП из-за более высоких значений рефрактерности предсердий, но под влиянием препарата увеличение рефрактерности ДПП превысило увеличение ФРП обоих предсердий, что сделало возможным определение длительности его ЭРП, ОРП и ФРП. В этом случае исходные значения рефрактерных периодов ДПП были условно приравнены длительности рефрактерных периодов правого предсердия, так что истинное увеличение этих показателей под действием ниферидила было ещё большим.

Под влиянием ниферидила у всех 13 больных, имевших ДПП, функционировавшие в ретроградном

направлении, отмечено достоверное снижение частоты стимуляции верхушки правого желудочка, обеспечивающей развитие блокады проведения по пучку в ретроградном направлении на 29,3% (см. табл. 5). Действие ниферидила на рефрактерность ДПП в ретроградном направлении удалось оценить у 11 из 13 больных, так как у 2 пациентов рефрактерность ДПП была меньше рефрактерности миокарда правого желудочка. ЭРП ДПП в ретроградном направлении увеличился в среднем на 32,1%, ФРП - на 29,1%, ОРП - на 31% (все изменения статистически достоверны). У 3 пациентов при исходном исследовании не удалось определить рефрактерные периоды ДПП в ретроградном направлении, но под влиянием препарата увеличение рефрактерности ДПП превысило увеличение ФРП верхушки правого желудочка, что сделало возможным определение ЭРП, ОРП и ФРП пучков Кента в ретроградном направлении на фоне действия препарата. В этих случаях исходные значения рефрактерных периодов ДПП были условно приравнены длительности рефрактерных периодов верхушки правого желудочка, но истинное увеличение этих показателей под действием ниферидила было ещё более существенным.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе доклинических исследований было показано, что спектр ЭФ эффектов ниферидила характерен для антиаритмических средств III класса. Препарат значительно увеличивает рефрактерности обоих предсердий и, в существенно меньшей степени, правого желудочка. Ниферидил не оказывает достоверного влияния на показатели предсердной и предсердно-желудочковой проводимости, автоматической функции синоатриального узла. Введение лекарственного препарата сопровождалось увеличением длительности интервала QT, однако сопряжённого с патологическим удлинением интервала QT аритмогенного действия в виде полиморфной желудочковой тахикардии типа TDP в условиях эксперимента зарегистрировано не было [7-8].

Результаты настоящего исследования подтверждают данные доклинических испытаний, в которых ниферидил продемонстрировал активность, характерную для антиаритмических препаратов III класса, основным ЭФ эффектом которых является замедление реполяризации и удлинение рефрактерных периодов различных отделов сердца. ЭФ эффекты препарата проявились выраженным удлинени-

ем интервалов QT и QTc, а также рефрактерных периодов миокарда предсердий и желудочков, АВ-узла, системы Гиса-Пуркинью и ДПП.

Влияние ниферидила на автоматизм синусового узла заключается в его небольшом подавлении, что проявилось незначительным увеличением продолжительности среднего сердечного цикла, что, однако, не сопровождалось изменением времени восстановления функции синусового узла и его скорректированной величины. Незначительное подавление автоматизма синусового узла может быть обусловлено умеренно выраженным подавлением тока I_{CaL} [7-8].

Одним из важнейших ЭФ эффектов ниферидила является выраженное увеличение длительности рефрактерных периодов предсердного и желудочкового миокарда. Следует отметить, что увеличение длительности эффективного, относительного и функционального рефрактерных периодов миокарда правого и левого предсердий приблизительно в два раза превысило увеличение аналогичных параметров миокарда верхушки правого желудочка, и данные различия оказались статистически достоверными. Более выраженное действие препарата на реполяризацию предсердного миокарда может способствовать более высокой эффективности ниферидила при предсердных формах аритмии и меньшей вероятности желудочковых аритмогенных эффектов.

Характерным проявлением замедления реполяризации миокарда желудочков под действием ниферидила стало увеличение продолжительности интервалов QT (на 25,02%) и QTc (на 21,61%). В некоторых случаях выраженное удлинение интервала QT сопровождалось появлением волны U. В одном случае выраженное удлинение интервала QT сопровождалось проаритмическим действием препарата в виде частой желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии и коротких пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа TDP.

Таблица 5.

Влияние ниферидила на рефрактерные периоды быстрого (БП) и медленного (МП) проводящих путей у пациентов с продольной диссоциацией в АВ-соединении, на электрофизиологические параметры добавочных путей проведения в антероградном и ретроградном направлении

		Исходно	Ниферидил	Прирост, мс	Прирост, %	p
БП АВУ (n=6)	ЭРП, мс	406,7±90,9	468±54	48	11,8	>0,05
	ОРП, мс	480±84,9	540±78,3	60	12,5	>0,05
	ФРП, мс	402,5±33	440±29,4	37,5	9,3	>0,05
МП АВУ (n=2)	ЭРП, мс	275±63,6	320±14,1	45	16,4	>0,05
А ЭРП, мс (n=10)		283,6±26,2	344,6±40,8	60,9	21,5%	<0,001
А ОРП, мс (n=10)		345,8±77	410±69,9	64,2	18,6%	<0,01
А ФРП, мс (n=10)		330±75	391,7±72,5	61,7	18,7%	<0,01
А ТВ ДПП, имп/мин (n=11)		212,3±25,9	165,3±23,5	-47	-22,2%	<0,05
Р ЭРП, мс (n=11)		275,4±45,2	363,9±57,5	88,5	32,1%	<0,001
Р ОРП, мс (n=11)		328,3±36,9	430±54,3	101,7	31%	<0,001
Р ФРП, мс (n=11)		320,8±31,2	414,2±50,5	93,3	29,1%	<0,001
Р ТВ ДПП, имп/мин (n=13)		226,7±15,1	159,1±45,7	-66,4	-29,3%	<0,05

где, АВУ - атриовентрикулярный узел, А - антероградная; Р - ретроградная

Учитывая особый характер удлинения интервала QT за счет сегмента ST, можно предположить, что у данного больного имелось врождённое скрытое нарушение реполяризации, проявившееся после введения антиаритмического препарата III класса.

В рамках данной работы зарегистрирован 1 случай развития TDP на 22 больных, которым вводился ниферидил. В настоящее время опубликован опыт введения ниферидила 50 пациентам для купирования персистирующей мерцательной аритмии, при котором возникновение TDP не зарегистрировано ни в одном случае [13]. В связи с этим следует подчеркнуть, что изучение эффектов ниферидила пока проведено у ограниченного количества больных и степень риска развития тахикардии типа TDP при применении этого препарата нельзя считать определённой.

Ниферидил не оказывал влияния на скорость проведения возбуждения по тканям сердца. Под действием препарата не отмечено существенного изменения таких ЭФ показателей как ВВП и ВМП, длительность интервалов PQ на ЭКГ, а также AN и HV при регистрации ЭГ пучка Гиса.

Действие препарата на АВ узел приводило к уменьшению его пропускной способности (т.н. «точки Венкебаха») и увеличению продолжительности рефрактерных периодов. У пациентов с продольной диссоциацией АВ узла изменения рефрактерных периодов быстрого и медленного проводящих путей претерпели сопоставимые изменения.

Действие ниферидила на ДПП (пучки Кента) проявилось существенным и достоверным увеличением продолжительности их рефрактерных периодов в антероградном и ретроградном направлениях, сопровождавшимся снижением их пропускной способности (частоты стимуляции, обеспечивающей блокаду проведения по пучку Кента). Незначительное увеличение интервала PД у пациентов с ПВЖ после введения ни-

феридила может быть обусловлено замедлением скорости проведения по ДПП.

Существенное увеличение рефрактерных периодов миокарда предсердий, АВ узла, системы Гиса-Пуркинье и ДПП указывают на то, что ниферидил способен проявлять антиаритмическую активность не только в отношении мерцательной аритмии и трепетания предсердий [13], но и в отношении пароксизмальных наджелудочковых тахикардий таких как АВ узловая реципрокная тахикардия и тахикардии с участием ДПП.

Выраженное влияние ниферидила на систему Гиса-Пуркинье проявилось увеличением относительного и функционального рефрактерных периодов этого участка проводящей системы, что сопровождалось частотозависимым увеличением продолжительности комплекса QRS по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса, возникающем на фоне частой или программной ЭКС предсердий (см. рис. 3). Следует отметить, что во всех этих случаях на фоне синусового ритма продолжительность интервала HV и комплекса QRS не превышали нормальных значений. Такого рода изменения отражают не истинное замедление внутрижелудочкового проведения, а обусловлены аберрантной активацией желудочков вследствие попадания очередного электрического импульса в относительный рефрактерный период системы Гиса-Пуркинье, возросший под действием препарата. Это явление ни в коем случае не следует рассматривать как аритмогенное действие ниферидила.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение длительности рефрактерных периодов различных отделов сердца, преимущественно предсердий, системы Гиса-Пуркинье и дополнительных путей проведения - основной электрофизиологический эффект ниферидила.

2. Ниферидил в значительно большей степени увеличивает рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками, что может обусловить высокую эффективность препарата при суправентрикулярных аритмиях с меньшей вероятностью аритмогенного действия. Целесообразны дальнейшие клинические испытания эффективности и безопасности ниферидила у этой категории больных.

3. Ниферидил не оказывает влияния на скорость проведения импульса по возбудимым тканям сердца (специализированной проводящей системе и рабочему миокарду предсердий и желудочков).

4. Блокады ножек пучка Гиса, зарегистрированные после введения препарата, обусловлены увеличением длительности ре-

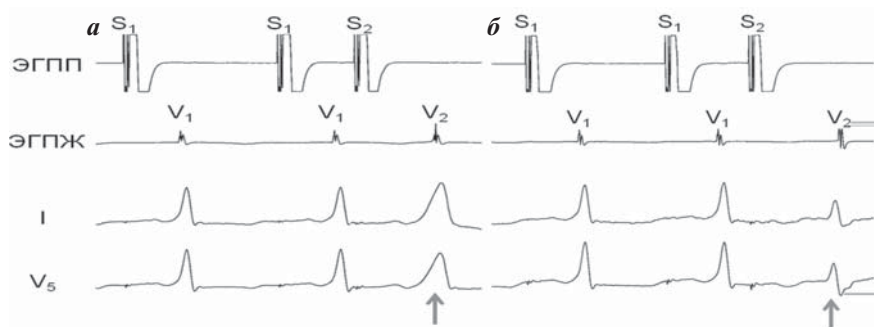


Рис. 4: Увеличение эффективного рефрактерного периода пучка Кента под влиянием ниферидила: а - программная стимуляция правого предсердия до введения препарата - при интервале сцепления экстрасимула $S_1S_2=230$ мс регистрируется преждевременное возбуждение желудочков (Δ-волна, $S_1\Delta=145$ мс, уширенный и деформированный комплекс QRS - обозначено стрелкой); б - программная стимуляция правого предсердия после введения препарата - при большем интервале сцепления экстрасимула ($S_1S_2=300$ мс) зарегистрирована блокада проведения по пучку Кента с увеличением продолжительности интервала PQ и нормализацией желудочкового комплекса (обозначено стрелкой; $S_2QRS=285$ мс); ЭГПП - электрограмма правого предсердия, ЭГПЖ - электрограмма правого желудочка)

фрактерных периодов системы Гиса-Пуркинье, а не угнетением проведения в соответствующих отделах проводящей системы сердца.

5. Влияние препарата на дополнительные пути проведения (пучки Кента) проявилось значительным увеличением продолжительности их рефрактерных периодов, что сопровождалось существенным и достоверным снижением их пропускной способности.

6. Ниферидил вызывал достоверное увеличение про-

должительности среднего сердечного цикла без развития синусовой брадикардии.

7. В одном случае зарегистрировано проаритмическое действие ниферидила, проявившееся короткими пробежками желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*. Необходимо продолжение клинических испытаний нового препарата на более широком контингенте больных для более точной оценки риска проаритмического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Savelieva I, Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents and innovative approaches // *Europace*, 2008. V. 10. P. 646-665.
2. Wulff H, Castle NA, Pardo LA. Voltage-gated potassium channels as therapeutic drug targets // *Nat Rev Drug Discov*, 2009. V.8 (12). P. 982-1001.
3. Глушков Р.Г., Голицын С.П., Дородникова Е.В. и соавт. Первый оригинальный отечественный антиаритмик III класса нибентан // *Вестник РАМН*, 1998. №11. С. 38-44.
4. Розенштраух Л.В., Анюховский Е.П., Белошапко Г.Г. и соавт. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентана // *Кардиология*, 1995. №35(5). С. 25-36.
5. Брегвадзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А. и соавт. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата // *Кардиология*, 2007. №3. С. 48-55.
6. Майков Е.Б., Крутанов И.Б., Бакалов С.А. и соавт. Первый опыт изучения электрофизиологических и антиаритмических эффектов препарата нибентан у больных пароксизмальными тахикардиями // *Кардиология*, 1995. №5: С. 10-18.
7. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В. и соавт. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2 // *Кардиология*, 2003. №9. С. 56-64.
8. Резник А.В., Федоров В.В., Коккоз Ю.М. и соавт. Ионные механизмы кардиотропного действия препарата III класса РГ-2 // *Кардиология*, 2003. №10. С. 76-82.
9. Федоров В.В., Иванова А.И., Глухов А.В. и соавт. Холинолитическая активность антиаритмического препарата III класса РГ-2 // *Кардиология*, 2004. №7. С. 62-66.
10. Narula OS, Shantha N, Vasquez M. A new method for measurement of sinoatrial conduction time // *Circulation*, 1978. V.58 (4). P. 706-14.
11. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Петровский П.Ф., Мясников О.А. Показатели функционального состояния проводящей системы сердца у больных с нормальным предсердно-желудочковым проведением // *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР*, 1982. №2. С. 7-17.
12. Голицын С.П., Соколов С.Ф., Мясников О.А. Функциональное состояние проводящей системы сердца у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта // *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР*, 1982. №2. С. 17-26.
13. Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и соавт. Эффективность антиаритмического препарата III класса ниферидила в купировании персистирующей формы мерцательной аритмии // *Анналы аритмологии* 2011, №2. С. 158.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИФЕРИДИЛА. СООБЩЕНИЕ I:

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НИФЕРИДИЛА

У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИКАРДИЯМИ

Н.Ю.Миронов, С.П.Голицын, С.Ф.Соколов, Е.Б.Майков, Н.Б.Шлевков, Ю.А.Юричева, Ю.В.Мареев, Л.В.Розенштраух, Е.И.Чазов

С целью изучения электрофизиологических (ЭФ) эффектов ниферидила (НФ), обследовано 25 пациентов (18 мужчин) в возрасте от 19 до 73 лет, страдающих пароксизмами наджелудочковых тахикардий (ПНЖТ) и имевших показания к проведению внутрисердечного ЭФ исследования (ЭФИ) в связи с предполагаемой катетерной аблацией ПНЖТ. Оценку ЭФ параметров различных отделов сердца проводили исходно и после введения НФ в дозе 20 мкг/кг массы тела. Влияние ниферидила на временные интервалы ЭКГ анализировали отдельно у больных, имевших (n=11) и не имевших (n=14) признаки предвозбуждения желудочков (ПВЖ). При отсутствии ПВЖ ниферидил достоверно не изменял длительности волны Р, интервалов PQ и QRS. После введения препарата у всех больных было отмечено существенное и достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc. в среднем на 25,02% и 21,61%, соответственно. У 11 пациентов, имевших признаки ПВЖ, отмечено статистически значимое увеличение продолжительности интервала Р-дельта (в среднем, на 6,62%), сопровождавшееся уменьшением амплитуды и продолжительности «Δ-волны». В этой группе больных также отмечено статистически достоверное увеличение длительности интервалов QT и QTc.

Под действием НФ отмечено незначительное, но статистически значимое удлинение среднего сердечного цикла (в среднем, на 36,33 мс), время синоатриального проведения незначительно, но статистически значимо, уменьшилось. После введения препарата не обнаружено достоверного увеличения времени внутри- и межпред-

сердного проведения, времени проведения по АВ узлу (интервал АН) и системе Гиса-Пуркинье (интервал НВ). Влияние препарата на миокард предсердий проявилось в значительном и статистически значимом увеличении его рефрактерности. Эффективный, относительный и функциональный рефрактерные периоды (ЭРП, ОРП и ФРП) правого предсердия (ПП) увеличились в среднем на 21,8%, 23,9% и 24,7% соответственно. Отмечено нарастание ЭРП левого предсердия (ЛП) в среднем на 20%, ОРП ЛП - на 21,8% и ФРП ЛП - на 23,2%. Под влиянием НФ ЭРП правого желудочка увеличился в среднем на 12,3%, ОРП на 10,6%, ФРП - на 10,7%. Точка Венкебаха снизилась на 20%. У 5 больных отмечено существенное увеличение ЭРП, ФРП и ОРП АВ узла (на 21,6%, 12,5% и 14,4%, соответственно). У 6 пациентов отмечено повышение ЭРП, ОРП и ФРП быстрого пути АВ проведения на 11,8%, 12,5% и 9,3%, соответственно. У 7 пациентов наблюдались снижение «точки Венкебаха» (в среднем, на 19,1%) и увеличение ЭРП, ОРП и ФРП венрикулоатриальной проводящей системы, соответственно, на 16,8%, 14,7% и 15,7%. У 10 больных под действием НФ антероградный ЭРП дополнительного пути проведения (ДПП) увеличился в среднем на 21,5%, ОРП - на 18,6%, ФРП - на 18,7%, у 11 больных прирост ретроградного ЭРП ДПП составил в среднем на 32,1%, ФРП - 29,1%, ОРП - 31%. Таким образом, основной ЭФ эффект НФ - увеличение длительности рефрактерных периодов предсердий, системы Гиса-Пуркинье и дополнительных путей проведения. НФ в значительно большей степени увеличивает рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками, что может обусловить высокую эффективность препарата при суправентрикулярных аритмиях с меньшей вероятностью аритмогенного действия.

ELECTROPHYSIOLOGICAL AND ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF A NOVEL III CLASS ANTIARRHYTHMIC MANUFACTURED IN RUSSIA, NIFERIDIL COMMUNICATION I: ELECTROPHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF NIFERIDIL IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIAS

N.Yu. Mironov, S.P. Golitsyn, S.F. Sokolov, E.B. Maykov, N.B. Shlevkov, Yu.A. Yuricheva, Yu.V. Mareev, L.V. Rozenshtraukh, E.I. Chazov

To study electrophysiological properties of Niferidil, 25 patients including 18 men aged 19-73 years with paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) and indications to intra-cardiac electrophysiological study due to planned catheter ablation of PSVT were examined. Electrophysiological parameters of different cardiac areas were assessed at baseline and after administration of Niferidil in a dose of 20 µg/kg of body weight. The influence of Niferidil on ECG parameters was analyzed separately in patients with ventricular pre-excitation (n=11) and without pre-excitation syndrome (n=14). In absence of ventricular pre-excitation, Niferidil did not significantly alter the duration of P-wave and PQ and QRS intervals. After administration of the medication, considerably and significantly increased QT and QTC intervals by 25.02% and 21.61% on the average, respectively, were documented in all patients. In 11 subjects with signs of ventricular pre-excitation, a statistically significant increased duration of P-Δ wave intervals by 6.62%, on the average, was revealed accompanied by a decreased amplitude and duration of Δ-wave. In the above study group, a statistically significant increase in duration of QT and QTC intervals was also observed.

Niferidil led to mild but statistically significant prolongation of mean cardiac cycle on the average by 36.33 ms, whereas the sino-atrial conduction time decreased slightly but statistically significant. After administration of the medication, no significant prolongation of intra- and inter-atrial conduction, as well as conduction through AV node (AH interval), and His-Purkinje system (HV interval) was found. The medication influence on the atrial myocardium was a pronounced and significant increase in its refractoriness (see Tab.3).

Effective (ERP), relative (RRP), and functional refractory periods (FRP) of the right ventricle increased, on the average, by 21.8%, 23.9%, and 24.7%, respectively. A rise of the left ventricle ERP by 20%, RRP by 21.8%, and FRP by 23.2%, on the average, was revealed. Under the effect of Niferidil, ERP of the right ventricle increased on the average by 12.3%, RRP, by 10.6%, and FRP, by 10.7%. The "Wenckebach point" became lower by 20%.

In 5 subjects, a significant prolongation of ERP, FRP, and RRP of the atrio-ventricular node was noted (by 21.6%, 12.5%, and 14.4%, respectively). In 6 patients, increased ERP, RRP, and FRP of the "fast" atrio-ventricular pathways by 11.8%, 12.5%, and 9.3%, respectively, were revealed. In 7 patients, the "Wenckebach point" was lower by 19.1%, on the average, and ERP, RRP, and FRP of ventriculo-atrial conduction system were longer by 16.8%, 14.7%, and 15.7%, respectively. In 10 patients, Niferidil caused prolongation of anterograde ERP of accessory pathway by 21.5%, on the average, of RRP, by 18.6%, and FRP, by 18.7%. In 11 subjects, an increase in the retrograde ERP of accessory pathway was 32.1%, on the average, of FRP, by 29.1%, and RRP, by 31%.

Thus, the main electrophysiological effect of Niferidil is prolongation of refractory periods of the atria, His-Purkinje system, and accessory pathways. Niferidil increases the refractoriness of atria more pronouncedly than that of ventricles. This may cause a higher effectiveness of the drug in case of supraventricular arrhythmias, with less risk of arrhythmogenic effect.