

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

ДЕЙСТВИЕ НОВОГО АНТИАРИТМИКА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С НИБЕНТАНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И СИМПАТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Лаборатория фармакологии кровообращения Института фармакологии РАМН, Москва.

В опытах на наркотизированных собаках изучены антиаритмическое и противofiбрилляторное действие препаратов третьего класса кардиоциклида и нибентана.

Ключевые слова: кардиоциклид, нибентан, электрофизиологические механизмы, симпатическая стимуляция.

In the experiments on narcotized dogs the antiarrhythmic and antifibrillatory effects of cardiocyclid and nibentan, the III-class antiarrhythmic drugs, were studied.

Key words: cardiocyclide, nibentan, electrophysiological mechanisms, sympathetic stimulation

В течение последних 10 лет развитие знаний в области антиаритмических средств оказало существенное влияние на терапию аритмий. После исследований CAST [15,16] значительно возрос интерес к препаратам III класса. Действие этих препаратов связано с удлинением реполяризации желудочков, результатом которого является увеличение рефрактерности.

Основным механизмом действия большинства разработанных к настоящему времени антиаритмиков III класса (сематилида, дофетилида, d-соталола, E-4031 и др.) является блокада быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}). С этим связана их способность увеличивать эффективный рефрактерный период в большей степени при низкой частоте сердечных сокращений, чем при высокой. Поэтому они недостаточно эффективны при тахикардиях и могут проявлять аритмогенное действие при брадикардиях, что связано с удлинением интервала QT [5].

В течение последних лет все большее внимание исследователей привлекает проблема ослабления действия антиаритмических веществ в условиях стимуляции симпатической нервной системы. В эксперименте и клинике установлено, что ослабление или даже полное устранение антиаритмического действия на фоне инфузии изопроterenолола типично для многих препаратов I (хинидин, новокаинамид и др.) [9, 10] и III классов (сематилид, дофетилид, E-4031, d-соталол) [13, 14]. Вместе с тем известно, что возбуждение симпатической нервной системы возникает при ишемии, инфаркте миокарда, а также у пациентов, имеющих устойчивую желудочковую аритмию [11].

Все сказанное делает особенно актуальным поиск и изучение препаратов III класса, действие которых не ослабевает при тахикардиях, в частности в условиях активации симпатической нервной системы.

Ранее из большого ряда производных дициклогексиламидов аминокислот был отобран и исследован наиболее активный препарат, получивший название кардиоциклид. Установлено, что кардиоциклид проявляет свойства типичные для III класса антиаритмического действия [1]. Механизм его электрофизиологического действия обусловлен блокадой

быстро активируемого (I_{Kr}) и медленно активируемого (I_{Ks}) компонентов калиевого тока задержанного выпрямления [8, 12].

Целью настоящей работы является изучение действия нового антиаритмического препарата кардиоциклида при экспериментальном инфаркте миокарда и стимуляции б-адренергических структур изопроterenололом. В качестве эталона сравнения был использован оригинальный отечественный препарат нибентан [3]. В эксперименте и клинике установлено, что нибентан проявляет высокую эффективность при лечении аритмий [2].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах на собаках массой 8–15 кг наркотизированных нембуталом (30 мг/кг, в/в) исследовали электрофизиологические механизмы действия кардиоциклида и нибентана, используя модель позднего инфаркта миокарда [6], методом программной 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 интактного 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 «Astrocardv» (Россия). Стимуляцию миокарда выполняли с помощью программного электростимулятора. Программа ПЭС описана ранее [1]. После завершения контрольного исследования изучаемые препараты вводили внутривенно в максимально эффективных дозах: кардиоциклид – 5 мг/кг; нибентан – 0,25 мг/кг. Начиная с 15-й минуты после введения препаратов, повторяли ПЭС. Изопроterenолол вводили в виде инфузии 0.03 мкг/кг/мин. На фоне изопроterenолола вновь вводили изучаемые препараты и повторяли исследование. Для статистической обработки результатов, получен-

ных под влиянием препаратов у одного животного, использовали парный t-тест для средних значений. Для сравнения результатов, полученных у разных животных, применяли парный t-тест для двух выборок, предполагая дисперсии неравными. Результаты представляли в виде $M \pm SD$. Статистически значимыми считали различия при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии опытов действие кардиоциклида и нибентана исследовали в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда. Установлено, что кардиоциклид проявляет следующие свойства: увеличивает интервал PP и время восстановления функции синусового узла (SNRT); интервал PQ изменяется статистически незначимо; длительность комплекса QRS не изменяется. Наиболее выраженным в действии препарата является значительное удлинение интервала QT и QTc (корригированного по частоте сердечных сокращений). При регистрации электрограммы пучка Гиса установлено, что кардиоциклид не изменяет длительность интервала AH, вызывает небольшое, но достоверное увеличение интервала HV. Под влиянием препарата значительно увеличивается эффективный рефрактерный период предсердий (ERP A) и желудочков (ERP V) (табл. 1-А).

Препарат обладает выраженным антиаритмическим и противofiбрилляторным действием. Так, в контрольном исследовании во всех случаях при электрической стимуляции желудочков максимальной агрессивностью S1S2S3 удавалось провоцировать эктопическую желудочковую активность. Кардиоциклид понижал градации эктопической желудочковой активности по крайней мере на одну ступень, то есть уменьшал количество случаев неустойчивой и устойчивой тахикардии. Кроме того, в 6 из 7 случаев не удалось спровоцировать методом S1S2S3 фибрилляцию желудочков.

Важной особенностью действия кардиоциклида является его способность увеличивать эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков и проявлять антиаритмическое действие независимо от частоты навязанного ритма (рис. 1).

Нибентан в тех же условиях эксперимента вызывает менее выраженное, чем у кардиоциклида увеличение интервалов PP и PQ, увеличивает время восстановления функции синусового узла (SNRT). Комплекс QRS не изменяется. Нибентан также не влияет на длительность интервалов электрограммы пучка Гиса AH и HV. Интервал QT и QTc удлиняется значительно (табл. 2-А). Эффективный рефрактерный период предсердий (ERP A) и желудоч-

ков (ERP V) увеличиваются. В отличие от кардиоциклида нибентан увеличивает ERP V в большей степени при низкой частоте навязанного ритма, то есть при большей длительности цикла (рис. 2). Эти данные совпадают с результатами исследований Л.И. Розенштрауха и соавт., проведенных на препарате папиллярной мышцы морской свинки и показавших, что нибентан увеличивает продолжительность потенциала действия в большей степени при низкой частоте стимуляции [3]. Эффективный рефрактерный период предсердий (ERP A) менее чувствителен к частоте навязанного ритма.

Во второй серии опытов электрофизиологическое действие кардиоциклида и нибентана исследовали на наркотизированных собаках с экспериментальным инфарктом миокарда при стимуляции адренергических структур изопротеренолом.

Изопротеренол вызывает укорочение интервалов ЭКГ: PP, PQ, QT. Укорачивается также комплекс QRS и интервалы гисограммы AH и HV. Таким образом, изопротеренол увеличивает частоту сердечных сокращений, облегчает проведение (по AV-узлу и внутрижелудочковое); уменьшает время реполяризации желудочков. Под влиянием изопротеренола наблюдается уменьшение эффективного рефрактерного периода предсердий (ERP A) и желудочков (ERP V). Время восстановления функции синусового узла (SNRT) также уменьшается.

Кардиоциклид, введенный на фоне изопротеренола, сохраняет все электрофизиологические эффекты: увеличивает интервалы PP, QT и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Влияние кардиоциклида на время восстановления функции синусового узла (SNRT) и интервал CL 1:1 (характеризующий точку Венкебаха) достоверно уменьшается на фоне изопротеренола (табл. 1). При этом на фоне изопротере-

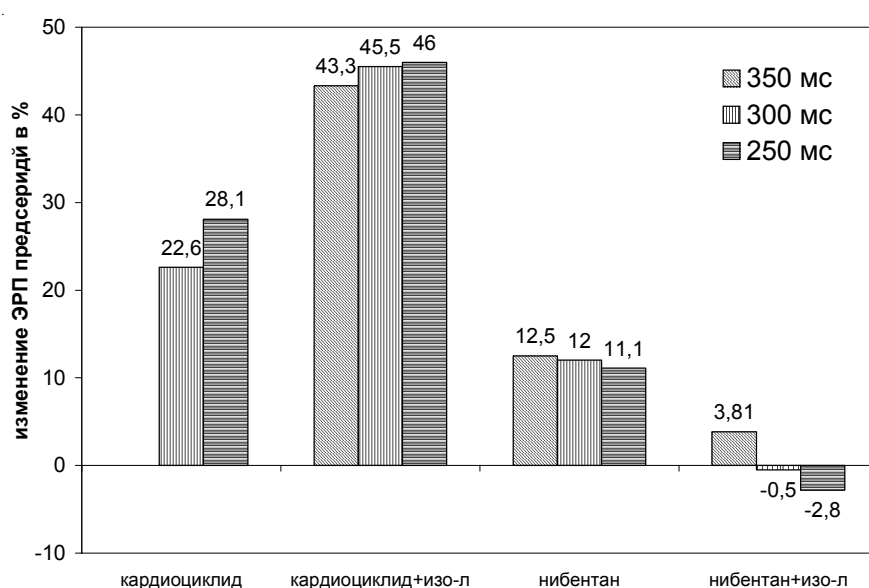


Рис. 1. Влияние кардиоциклида в сравнении с нибентаном на ЭРП предсердий при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопротеренола.

Таблица 1.
Влияние кардиоциклида на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопроterenоло

	SNRT	PP	PQ	QRS	QT	QTc	AH	HV	CL 1:1	ERP ^A ₃₀₀	ERP ^A ₂₅₀	ERP ^V ₃₀₀	ERP ^V ₂₅₀
А. Кардиоциклид 5 мг/кг													
Контроль	431±10,9	369±24,8	113±9,24	75±4,62	223±11,6	367±9,24	61±6,35	29±1,73	182±9,81	125±12,1		161±8,66	
Препарат	597±24,3	491±18,5	120±9,81	77±4,04	319±19,05	472±34,1	65±10,4	37±1,73	283±10,97	170±8,08		199±7,51	
Δ, мс	166±26,6	122±30,9	7±13,48	2±6,14	96±22,3	105±35,3	4±12,2	8±2,45	101±14,7	45±14,57		38±11,46	
P	0,003*	0,017*	0,631	0,761	0,013*	0,041*	0,759	0,031*	0,002*	0,037*		0,029*	
Б. Кардиоциклид + изопроterenол 0,25мг/кг													
Контроль	537,5±30,19	403±7,15	101,8±5,59	57,3±5,09	240,5±5,62	378,8±6,8	76±5,46	29±2,27	186±9,65	113±32	115±23,6	157,7±3,18	158,5±7,79
Препарат	624,5±28,01	467,7±21,3	106±5,07	57,3±6,97	298,7±9,92	437±8,8	75,8±4,33	23,3±2,29	224±12,1	159±34,3	162±23,4	192±4,58	189,3±5,72
Δ, мс	87±6,79	64,7±14,7	4,25±2,95	0±2,35	58,3±4,71	58,2±2,86	-1,25±3,3	5,75±0,75	38±5,45	45,7±4,84	47±4,71	34,3±6,17	30,8±8
P	0,001*	0,022*	0,246	1,0	0,001*	0,000*	0,730	0,005*	0,006*	0,011*	0,002*	0,031*	0,031*

PP - длина синусового цикла; SNRT - время восстановления функции синусового узла, * - P<0.05

Таблица 2.
Влияние нибентана на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопроterenоло.

	SNRT	PP	PQ	QRS	QT	QTc	AH	HV	CL 1:1	ERP ^A ₃₀₀	ERP ^A ₃₅₀	ERP ^V ₃₀₀	ERP ^V ₃₅₀
А. Нибентан 0,25мг/кг													
Контроль	620±27.1	515±25.6	114±2.5	63,5±7.31	278±18.8	338±20.9	74,5±0.87	36±8.01	196±9.3	140,4±5.1	153±7,38	175,4±8,51	181,8±6,22
Препарат	713±23.3	550±26.5	119±2.86	65,3±7.97	320±23.1	431±25.5	73,8±0.65	6,3±8.59	221±5.77	157,4±7.1	172,2±8,88	187,6±9,12	201,4±6,36
Δ, мс	92,5±11,2	35,2±4,78	4,75±1,25	1,75±0,85	42±6,18	43,8±6,21	-1±0,71	-0,25±0,8	25,6±10,4	17±2,35	19,2±2,75	12,2±1,5	19,6±1,5
P	0,004*	0,005*	0,032*	0,133	0,007*	0,008*	0,252	0,761	0,069	0,002*	0,002*	0,001*	0,000*
Б. Нибентан + изопроterenол 0,25мг/кг													
Контроль	620±27,1	515±25,6	114±2,5	63,5±7,31	278±18,7	387±20,9	74,5±0,87	36±8,01	196±9,3	140,4±5,1	153±7,38	175,4±8,51	181,8±6,22
Препарат	685±19,2	533±26,1	113±2,99	70,3±8,04	308±21,9	421±24,2	68,3±1,11	36,8±8,42	214±5,7	139,8±5,4	159±8,54	178,8±9,51	194,4±6,14
Δ, мс	64,7±9,71	18±4,97	1,75±1,89	6,75±0,75	29,5±4,73	33,6±4,34	6,25±0,75	0,75±0,48	18,2±9,85	0,6±0,6	6±1,3	3,4±1,66	12,6±1,29
P	0,007*	0,036*	0,422	0,003*	0,008*	0,004*	0,004*	0,215	0,138	0,374	0,01*	0,11	0,000*

PP - длина синусового цикла; SNRT - время восстановления функции синусового узла, * - P<0.05

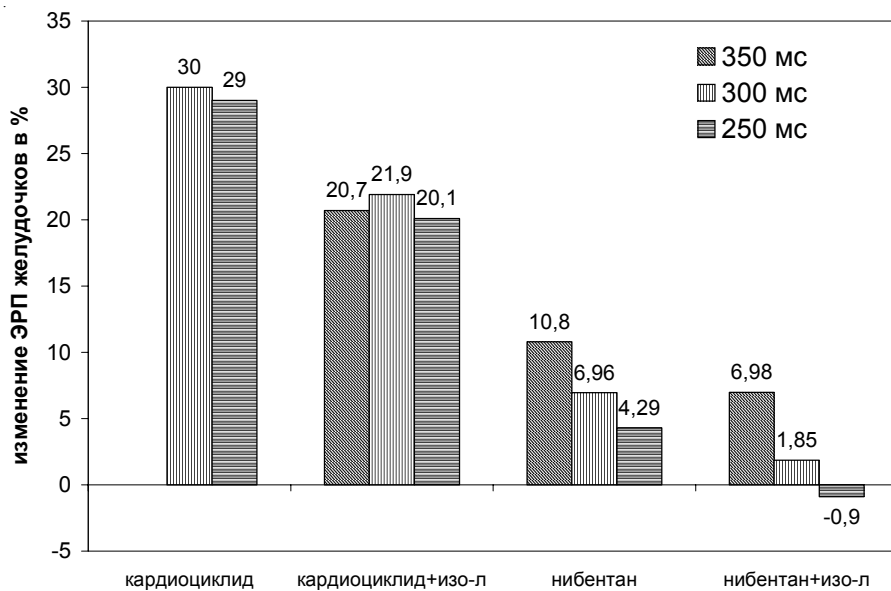


Рис. 2. Влияние кардиоциклида в сравнении с нибентаном на ЭРП желудочков при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопротеренола.

нола сохраняется независимость действия препарата от частоты навязанного ритма (рис. 1 и 3).

Нибентан, введенный на фоне инфузии изопротеренола, вызывает менее выраженное удлинение интервалов ЭКГ: PP, QT и QTc; время восстановления функции синусового узла SNRT и интервал CL1:1, а также интервалы гисограммы АН и HV не изменяются (табл. 2). Действие нибентана на ERPA и ERPV уменьшается на фоне инфузии изопротеренола. ERPA становится частотно-зависимым (рис. 2).

Если до введения изопротеренола нибентан понижал градации эктопической желудочковой активности при электрической стимуляции максимальной агрессивностью, то на фоне его инфузии антиаритмическое действие нибентана не проявлялось.

Полученные результаты позволяют заключить, что кардиоциклид, введенный на фоне инфузии изопротеренола, проявляет присущие ему свойства III класса: увеличивает время реполяризации желудочков, эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков, замедляет частоту сердечных сокращений, слабо влияет на проводящую систему сердца. Сохраняется также способность препарата проявлять антиаритмическое действие независимо от частоты навязанного ритма.

Действие нибентана ослабевает в условиях стимуляции симпатической нервной системы. Его основные электрофизиологические и антиаритмические эффекты

в этих условиях проявляются в меньшей степени или видоизменяются.

Следует отметить, что особенностью действия нибентана на фоне изопротеренола является различие в его влиянии на реполяризацию и рефрактерность. Влияние препарата на эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков оказываются более уязвимыми в действие изопротеренола, чем продолжительность интервала QT (рис. 3 и 4).

Судя по литературным данным действие многих препаратов III класса (сематилида, дофетилида, d-соталола, E-4031 и др.) на фоне инфузии изопротеренола ослабляется или совсем не проявляется, что связано с их частотно-зависимым

действием [13]. По-видимому, нибентан не является исключением. Результаты наших исследований показывают, что его действие также ослабляется при б-адренергической стимуляции.

Исследования последних лет показали, что б-адренергические катехоламины активируют медленный компонент калиевого тока задержанного выпрямления (IKs) [14]. В результате хлорные и пейсмекерные токи также активируются [7]. Стимуляция б-адренергических структур может также ускорять внутрижелудочковое проведение, что связано с активацией быстрого входящего натриевого тока; увеличивается также автоматизм, что объясняется возрастанием медленного входящего кальциевого тока. Эти данные име-

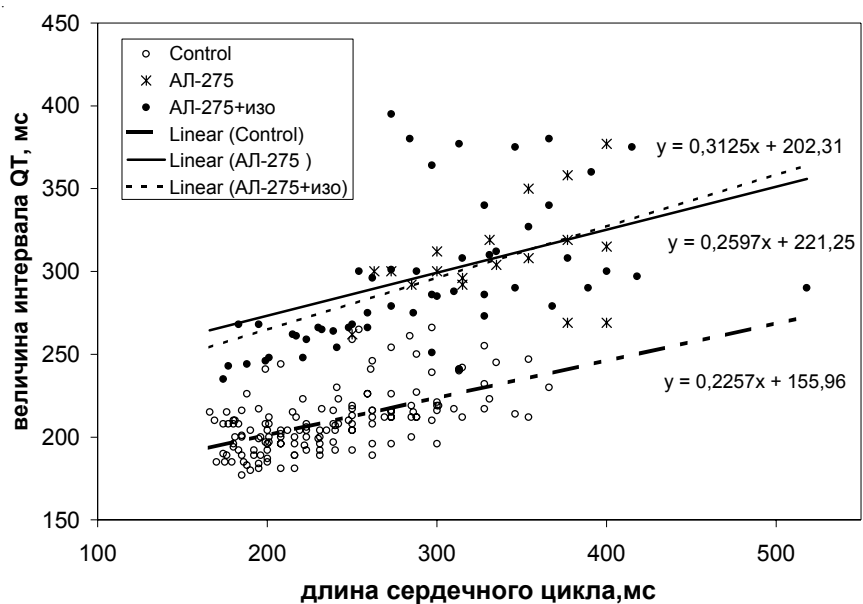


Рис. 3. Влияние кардиоциклида на зависимость величины интервала QT от частоты навязанного ритма при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопротеренола.

ют важное значение для суждения о способности антиаритмических веществ различного механизма действия либо противостоять симпатическому возбуждению, либо изменять характер и интенсивность их действия.

Кардиоциклид блокирует не только быстрый (Ikr), но и медленный компонент (Iks) калиевого тока задержанного выпрямления. Вместе с тем известно, что именно Iks принимает участие в процессе реполяризации при высокой частоте сердечного ритма. Можно полагать поэтому, что способность препарата блокировать медленный (Iks) компонент калиевого тока задержанного выпрямления является основным механизмом его устойчивости к действию изопроterenола.

Нибентан в условиях экспериментального инфаркта миокарда проявляет электрофизиологическое действие типичное для препаратов III класса. Он увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков и не влияет на проводящую систему сердца, а также увеличивает время восстановления функции синусового узла. Частота сокращений сердца под влиянием нибентана уменьшается.

В условиях стимуляции б-адренергических структур действие нибентана либо ослабевает, либо видоизменяется, что связано, по-видимому, с зависимостью его действия от частоты стимуляции.

Кроме того, известно, что в действии нибентана важную роль играет его холинолитическое действие, связанное с угнетением активируемого ацетилхолином калиевого тока (IKAch). В связи с этим нибентан препятствует уменьшению длительности потенциала действия предсердных клеток и эффективного рефрактерного периода предсердий, вызванного активацией мускариновых рецепторов (4). Это свойство лежит в основе его антиаритмического действия при купировании суправентрикулярных аритмий. Учитывая эти данные, можно предположить, что в условиях б-адренергической стимуляции, когда возбуждение симпатической нервной системы может превалировать над парасимпатическим, действие нибентана проявляется в меньшей степени, что

5. Основой частотной независимости и резистентности действия кардиоциклида к воздействию изопроterenола к уменьшению рефрактерности является его способность блокировать медленный (Iks) компонент калиевого тока задержанного выпрямления.

Поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ 99-0448357).

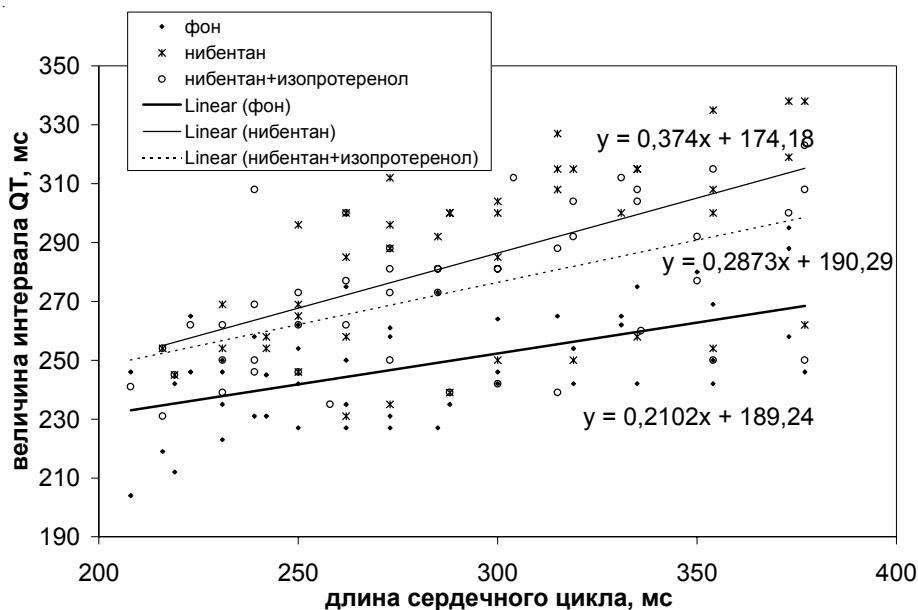


Рис. 4. Влияние нибентана на зависимость интервала QT от частоты навязанного ритма при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне инфузии изопроterenола.

связано с его антихолинергическими свойствами. Это предположение требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

ВЫВОДЫ

1. В опытах на наркотизированных собаках в условиях экспериментального инфаркта миокарда кардиоциклид проявляет свойства III класса антиаритмического действия: удлиняет реполяризацию желудочков, увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков, не оказывает влияния на проводящую систему сердца, обладает выраженным антиаритмическим и противофибрилляторным действием.
2. Кардиоциклид удлиняет реполяризацию желудочков и увеличивает рефрактерность независимо от частоты навязанного ритма. Это свойство имеет важное значение при использовании препарата для лечения тахиаритмий.
3. Нибентан в тех же условиях эксперимента удлиняет реполяризацию желудочков, увеличивает время восстановления функции синусового узла, не влияет на проводящую систему сердца, увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков. Действие нибентана не эффективный рефрактерный период желудочков проявляется в большей степени при низкой частоте навязанного ритма.
4. На фоне инфузии изопроterenола (0.03 мкг/кг/мин) сохраняется электрофизиологические и антиаритмические эффекты кардиоциклида, тогда как действие нибентана ослабляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, С.Ф.Соколов, Е.П.Кищук «Новый антиаритмический препарат III класса среди дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот». Вестник РАМН, 1998, 11, 42–46.
2. Майков Е.Б., Бокалов С.А., Крутанов И.Б., Голицин С.П., Руда М.Я., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. «Нибентан

- антиаритмический препарат III класса: механизмы антиаритмического действия». Тезисы IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 1997, с. 273.
3. Розенштраух Л.В., Анюховский Е.П., Белошапко Г.Г., Юшманова А.В., Нестеренко В.В., Богданов К.Ю., Захаров С.И., Головина В.Л., Голицин С.П., Чазов Е.И. «Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентан». Кардиология, 1995, № 5, с. 25–36.
 4. Федоров В.В., Шарифов О.Р., Розенштраух Л.В., Белошапко Г.Г., Юшманова А.В. «Механизмы антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий». Кардиология, 1999, № 39 (3), с. 45–57.
 5. 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.
 6. Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circ. Res.* 1950, 1, 1318–1328.
 7. Harvey RD., Hume YR. Autonomic regulation of a chloride current in heart. *Science*, 1989, 244, 983–988.
 8. Klapperstyk M., Markward F. The new antiarrhythmic substance AWD 23111 inhibits the delayed rectifier potassium current (I_K) in guinea pig ventricular myocytes. *Pharmacie*, 1999, 54, 61–69.
 9. Lee NC, Matsuda JJ., Reynertson SJ., Martins JB., Shibata EF. Reversal of lidocaine effects on sodium currents by isoproterenol in rabbit hearts and heart cell. *J Clin. Invest.* 1993, 91, 693–701.
 10. Martin CL, Palomo MA., McMahon 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.
 11. 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.
 12. H. Poppe, R. Schindeer, W. Saner, D. Marx, R. Bartsch, N. Kaverina, A. Lychoscherstov, S. Sokolov, V. Lyskovtsev, S. Sereidenin, S. Borisenko. New Aminocarboxamides with Class III Antiarrhythmic Activity. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 1999, 332, 233–242.
 13. 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 sotalolol in humans. *Circulation*, 1994, 90, 1811–1819.
 14. Sunguineti 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 guinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ. Res.* 1991, 68, 772–84.
 15. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial Investigators (CAST). Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period. *N. Engl. J. Med.* 1989, v. 321, pp. 406–412.
 16. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial Investigators (CAST). *N. Engl. J. Med.* 1992, v. 327, pp. 233–277.

ДЕЙСТВИЕ НОВОГО АНТИАРИТМИКА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА В СРАВНЕНИИ С НИБЕНТАНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И СИМПАТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ.

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

На наркотизированных собаках при инфаркте миокарда и программной электрической стимуляции антиаритмические препараты III класса кардиоциклид и нибентан проявляют свойства III класса антиаритмического действия: удлиняют реполяризацию желудочков, угнетают автоматизм синусового узла, увеличивают эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, не влияют на проводящую систему сердца, оказывают антиаритмическое и противofiбрилляторное действие.

Преимуществом кардиоциклида перед нибентаном является отсутствие зависимости его действия от частоты сокращений сердца. Действие нибентана выражено в большей степени при низкой частоте навязанного ритма.

На фоне инфузии изопроterenола кардиоциклид полностью сохраняет электрофизиологическое и антиаритмическое действие. Эффекты нибентана на фоне инфузии изопроterenола значительно ослабляются. Основой частотнезависимого действия кардиоциклида и его резистентности к вызываемым изопроterenолом изменениям рефрактерности является его способность блокировать медленно активируемый компонент (I_{ks}) калиевого тока задержанного выпрямления.

EFFECT OF CARDIOCYCLID, A NEW III-CLASS ANTIARRHYTHMIC DRUG, IN COMPARISON WITH NIBENTAN IN EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION AND SYMPATHETIC STIMULATION

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

In anesthetized dogs with myocardial infarction under programmed electrical stimulation Cardiocyclid and Nibentan were shown to have class III antiarrhythmic activity. That means they lengthen the ventricular repolarisation, suppress the sinus node automaticity, increase the atrial and ventricular effective refractory periods, induce no changes in AV and intraventricular conduction and exert antiarrhythmic and antifibrillatory effects.

Cardiocyclid gains a valuable advantage over Nibentan since its action is rate-independent. The action of Nibentan is more pronounced with low stimulation frequencies.

Following Isoproterenol infusion Cardiocyclid completely retained its electrophysiological and antiarrhythmic effects. The effects of Nibentan after Isoproterenol infusion significantly decreased.

The rate-independent action of Cardiocyclid and its resistance to Isoproterenol-induced changes in refractoriness are due to its ability to block the slow component (I_{ks}) of the delayed rectifier potassium current.