

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Н.Трибулова*, М.Маноах**

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА** Институт Исследований Сердца, Братислава, Словакия; ** Медицинская Школа Тель-Авивского Университета, Тель-Авив, Израиль**В историческом аспекте рассматриваются представления о механизмах фибрилляции желудочков и спонтанной дефибрилляции.***Ключевые слова:** фибрилляция желудочков, спонтанная дефибрилляция*The concepts on mechanisms of ventricular fibrillation and spontaneous defibrillation are considered in historic aspect.***Key words:** ventricular fibrillation, spontaneous defibrillation

Фибрилляция желудочков (ФЖ) является одной из главных причин внезапной смерти (ВС) человека. С началом ФЖ сердце прекращает функционировать как насос, и наступление смерти неизбежно, если в течение нескольких минут не будет проведена дефибрилляция.

ВЧЕРА

По определению, ФЖ представляет собой фатальную аритмию, которая никогда не прекращается спонтанно. Следуя предположению, что электрическая дефибрилляция является единственным методом, способным предотвратить смерть при ФЖ, медикаментозная антиаритмическая терапия направлена на предотвращение возникновения ФЖ путем элиминации желудочковых экстрасистол (ЭСж) и/или аритмий (1981).

Несмотря на разработку сотен антиаритмических препаратов, исходя из клинических и теоретических представлений становится ясно, что стандартное медикаментозное лечение не может полностью предотвратить развитие ФЖ, поскольку ее возникновение может быть обусловлено различными факторами.

Преходящая ФЖ: хотя существует представление, что ФЖ не может спонтанно закончиться, многие результаты подтверждают возможность самостоятельного перехода ФЖ в синусовый ритм (СР). Wiggers [1] показал в 1929 г. существование двух типов ФЖ: долговременной ФЖ (ДФЖ), которая требует электрической дефибрилляции, и преходящей (ПФЖ), которая спонтанно переходит в СР. Последняя наблюдается у различных животных небольших размеров, таких как крысы, морские свинки и кролики.

Пытаясь объяснить подобное противоречие, многие исследователи считают, что ПФЖ, встречающаяся у грызунов, является феноменом, свойственным желудочкам сердца с малой массой [1, 2]. Таким образом, "маленькие" сердца не имеют достаточной мышечной массы для поддержания процесса фибрилляции, тогда как "большие" сердца, как, например, сердца человека и собаки, имеют достаточную массу для продолжения процесса. Основываясь на этой теории, многие кардиологи считают, что способность сердца к спонтанной дефибрилляции наследуется генетически (1981), и, таким образом, у человека не представляется возможным перевести фатальную ДФЖ в менее фатальную ПФЖ, которая проходит самостоятельно.

© Н.Трибулова, М.Маноах

Хотя эта гипотеза все еще принята рядом авторов, во многих исследованиях ставится вопрос об ее обоснованности. Показано, что ДФЖ является нормальным состоянием у некоторых животных с "маленькими" сердцами, таких как голуби [3] и старые грызуны [4], в то же время ПФЖ появляется в случаях некоторых "больших сердец": у кошек [4], молодых щенков [5] и даже у человека [6].

Основываясь, с одной стороны, на данных, что ПФЖ может иметь место у человека, и, с другой стороны, пытаясь придерживаться представления, что ФЖ не может спонтанно прекратиться, многие исследователи обозначают спонтанно прерывающуюся ФЖ различными терминами, такими как torsade de pointes [7], идиопатическая [8] или пароксизмальная [9] фибрилляция желудочков, полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ) [10], фибрилляция-трепетание желудочков [11] и т.д.

В целом, эти названия отражают не тип или природу возникновения аритмии, а картину изменений ЭКГ, регистрируемой во время аритмии. Некоторые исследователи считают, что она представляет собой "атипичную" ЖТ [10, 12], в то время, как другие - рассматривают ее, как атипичную ФЖ [8, 9] или состояние промежуточное между ФЖ и ЖТ [11].

Поскольку все эти аритмии в действительности являются преходящими жизнеугрожающими состояниями, напоминающими ФЖ, мы считаем, что наиболее адекватным для них общим термином является термин Schwartz - преходящая фибрилляция желудочков [6].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

В настоящее время ясно [13], что ПФЖ возникает у человека не так уж редко, и что некоторые препараты способствуют спонтанному прекращению ФЖ, экспериментально индуцированной у животных [4, 5, 14-18], а также и в клинической практике [19, 20]. Vasaner показал, что предварительное введение бретилия тосилата переводит ДФЖ в ПФЖ у собак [14] и человека [19].

Бретилий вызывает гуанетидин-подобную химическую симпатэктомию [21], хотя бретилий и гуанетидин различаются по своей дефибрилляционной способности и по влиянию на концентрацию катехоламинов в миокарде [21]. Бретилий обладает явными дефибрилляторными свойствами, он повышает уровень катехоламинов в миокарде [22, 23] и обладает положительным инотропным эффектом [21]. Гуанетидин, напротив, не обладает

дефибрилляторной активностью и уменьшает уровень катехоламинов [23].

Факт, что способность бретилия вызывать дефибрилляцию связана с его положительным инотропным эффектом и повышением содержания катехоламинов, а также то, что указанная способность блокируется при снижении уровня катехоламинов под действием гуанетидина [21], свидетельствует о том, что указанный дефибрилляторный феномен может быть связан, или даже его следует связывать с симпатомиметическим свойством.

Это утверждение хорошо согласуется с обнаруженным тем же Васанег фактом [21], что резерпин повышает склонность к возникновению ФЖ, а также с выводами Nan с соавт. [24] о том, что увеличение уровня катехоламинов уменьшает эту склонность.

Так или иначе, Васанег не предполагал такой возможности, очевидно, вследствие общепринятого мнения, что катехоламины обладают высоко аритмогенным эффектом, а бета-блокаторы - антиаритмическим у животных [25] и людей [26]. Вслед за Shumway с соавт. [27] он связывал дефибрилляторную способность лекарственного препарата с его действием на порог фибрилляции, и считал, что только бретилий и, в некоторой степени, пропранолол (бета-адреноблокатор) обладают дефибрилляторными свойствами [21].

Впоследствии, Васанег изменил свою точку зрения относительно дефибрилляторного эффекта бретилия, связывая его с блокадой К-каналов, то есть с эффектом антиаритмических препаратов III класса [28].

Теория интервала

Эффект антиаритмических препаратов III класса связан с дефибрилляторной способностью различных соединений, блокирующих К-каналы, увеличивать длительность потенциала действия (ДПД) и эффективного рефрактерного периода (ЭРП) [29, 30]. Гипотеза, объясняющая антиаритмический эффект препаратов III класса, фактически основывалась на результатах, полученных при выяснении механизмов, лежащих в основе предсердной тахикардии и фибрилляции предсердий. Они подробно изучены на модели предсердий млекопитающих [31, 32].

Известно, что фибрилляция и/или трепетание предсердий (ФТП) часто прекращается спонтанно, и, следовательно, предсердия являются подходящей моделью для изучения механизмов, лежащих в основе либо возникновения ФТП, либо непрекращающихся фибрилляций, а также механизмов, способствующих спонтанному ее прекращению.

Хотя механизмы, ответственные за возникновение и спонтанное прекращение ФТП остаются до настоящего времени не до конца ясными, во многих исследованиях механизм re-entry рассматривают в качестве электрофизиологической основы аритмии как на моделях животных [33-34], так и у людей [35].

Основные факторы, ответственные за возникновение и поддержание re-entry, подразделяются на структурные и функциональные: с морфологической точки зрения, структурные неоднородности [36, 37], приводящие к разбросу таких электрофизиологических параметров, как рефрактерный период [38, 39], реполяризация [40], возбудимость [33], различия в проводимости и однопольный блок [33], которые допускают последую-

ющее развитие повторного входа возвращающегося фронта волны активации, представляются классическими условиями возникновения re-entry.

С функциональной точки зрения, возникновение и поддержание аритмий с механизмом re-entry, как полагают, зависят от критического отношения между скоростью проведения (СП) и рефрактерностью тканей (ТРП) [42-45]. ФТП тесно связана с интервалом между одноименными зубцами (ИМЗ) импульса re-entry, который является в пространстве распространением рефрактерности продвигающейся волны возбуждения, и определяется, как произведение ТРП и СП (ИМЗ = ТРП x СП) [45, 46].

Стабильность кругов re-entry зависит от отношения интервала между одноименными зубцами к длине пути re-entry [45, 47]. По результатам ранних исследований аритмий, вызванных круговым движением, было постулировано, что re-entry возможен лишь в случае, если длина возможного круга превышает интервал между зубцами импульса [42, 43], то есть предсердная или желудочковая тахикардия будут иметь длительный характер только если ИМЗ короче длины пути re-entry [48].

Согласно модели Mines [43] "движение с анатомическим препятствием", длительное существование re-entry с большим ИМЗ требует большой площади с блокадой проведения, в то время как, если ИМЗ является коротким (либо вследствие ухудшенного проведения, либо укороченной рефрактерности), уже малые площади с блокадой проведения могут приводить к формированию круга re-entry [45, 47].

Toubol [49] предполагает, что, поскольку размер петли re-entry определяется произведением рефрактерного периода на скорость проведения, удлинение рефрактерного периода, не сочетающееся с дальнейшим ухудшением проведения, может повлиять на период возбудимости и, тем самым, прекратить круговое движение. Соответственно, уменьшение СП или укорочение рефрактерности может увеличить период возбудимости круга re-entry и тем самым способствовать поддержанию re-entry.

Согласно этому предположению, "доказанному" на компьютерной модели [50], переход ФТП в синусовый ритм и предотвращение возникновения ФТП коррелируют со спонтанным или медикаментозно вызванным увеличением длительности потенциала действия, рефрактерного периода и ИМЗ [51, 52]. Hill с соавт. [48] графически представили зависимость между скоростью проведения и ТРП, на основании которого возможно предсказать, будет ли аритмия длительной или закончится спонтанно.

Lewis and Stroud [53] постулировали, что любое антиаритмическое средство может прекратить круговое движение импульса только, если оно увеличит период рефрактерности в большей степени, чем замедлит проведение, так что интервал между периодами рефрактерности превысит длину пути re-entry. По аналогии, препараты, увеличивающие отношение времени желудочкового проведения к продолжительности рефрактерного периода (ИМЗ/ЭРП), должны способствовать поддержанию ЖТ.

Voersma с соавт. [54] предложили использовать отношение между периодом возбудимости и периодом рефрактерности в качестве показателя возможности воз-

никновения re-entry. Rensma с соавт. [45] подчеркнули важность интервала между рефрактерными периодами в отношении запуска и поддержания предсердных аритмий по механизму re-entry и предположили, что влияние любого антиаритмического препарата на этот интервал является важным фактором его эффективности.

Feld с соавт. [55] обнаружили отрицательную корреляцию между увеличением времени проведения и продолжительностью цикла ФТП. Согласно их данным, увеличение периода рефрактерности является решающим фактором в прекращении и предупреждении рецидива ФТП.

Smeets с соавт. [47] исследовали связь между ИМЗ=(СП x ЭРП) и длиной волны возбуждения (действительный размер внутрисердечного re-entry), измеренную путем картирования с высокой разрешающей способностью. Они предположили, что наряду с массой сердечной ткани и степенью структурной неоднородности свойств проводимости, длина волны возбуждения представляется ключевым фактором в запуске и стабильности фибрилляции.

Они обнаружили, что в условиях нормального проведения ИМЗ изолированного сердца кролика длиннее, чем малый размер сердца кролика, и поскольку маловероятно, что круг возбуждения такого размера может существовать: если ФТП и возникает, то не может носить длительный характер, то есть ИМЗ достаточно длинный, чтобы защитить сердце кролика от длительной ФТП. Напротив, длительная ФТП и внутрисердечный re-entry могут с легкостью возникать при комбинации с вагусной стимуляцией или при введении ацетилхолина, которые значительно укорачивают ЭРП и ИМЗ [47].

Роль симпатической нервной системы в запуске и поддержании постоянства внутрисердечного re-entry остается неясной даже в настоящее время [56]. Хотя адреналин значительно уменьшает рефрактерный период и ИМЗ [57], увеличивает уровень сердечных катехоламинов [58, 59] и/или внутрикоронарное введение адреналина [60] увеличивает способность сердца к спонтанной дефибрилляции.

Хотя математические [46] и компьютерные модели [50], многие экспериментальные и клинические исследования показали наличие причинной связи между ЭРП, ТРП и СП, антиаритмическими свойствами и уменьшенной вероятностью сердечных аритмий [61], вопрос, может ли замедление ЭРП и/или увеличение ДПД быть само по себе отдельным антиаритмическим механизмом, поднимался в различных работах [62-64].

Spinelli and Hoffman [61] предположили, что их результаты подчеркивают ограниченную пригодность измерения средней пространственной величины ИМЗ рефрактерности в качестве показателя действия лекарственного препарата.

Антиаритмический/аритмогенный эффект увеличенной длительности потенциала действия

В ходе поиска механизмов, отвечающих за антиаритмическую/аритмогенную способность сердца, мы не обнаружили ни одного исследования, которое бы прямо свидетельствовало, каким образом увеличение ДПД и/или ЭРП предотвращает или прекращает ФТП или ФЖ. Более того, само по себе увеличение ДПД и ЭРП не мо-

жет всегда служить определенным показателем способности к дефибрилляции.

Существует много причин, по которым увеличение ДПД и ЭРП способствует непрерывности ФЖ. С одной стороны, существуют данные о том, что спонтанно-гипертензивные [65] крысы, крысы со спонтанной гипертрофией миокарда [66] и гипокалиемией [67], у которых наблюдается увеличение ДПД и ЭРП, более подвержены ФЖ, и что введение пропранолола (бета-адреноблокатор) переводит ДФЖ и ПФЖ [5], хотя это и соответствует большому ИМЗ re-entry [57].

С другой стороны, адреналин и другие соединения, укорачивающие ДПД и ЭРП, и соответственно короткий ИМЗ re-entry [57], используются в качестве дефибриллирующих средств [4, 19, 61]. В противоположность гипотезе дефибрилляции, базирующейся на удлинении ДПД, Johansen [68] (в 1985 г.) обобщил результаты и заключил, что удлинение интервала Q-T (которое связано с увеличением ДПД) связано с электрической нестабильностью сердца.

В настоящее время общепринято, что увеличение ДПД обладает аритмогенным эффектом [69, 70]. Даже если аритмогенный эффект удлиненного ДПД может объяснить, почему некоторые антиаритмические препараты III класса вызывают ДФЖ, невозможно объяснить, почему укорочение ДПД приводит к ПФЖ.

Механизмы возникновения длительной и преходящей ФЖ

В попытке выяснить факторы, приводящие в спонтанному прекращению фибрилляции желудочков [6, 13, 71-72], мы провели сравнительное исследование механизмов, обуславливающих преходящую ФЖ (ПФЖ), спонтанно преходящую в синусовый ритм, и механизмов длительной ФЖ (ДФЖ), требующей искусственной дефибрилляции [4, 5, 60, 73].

Результаты, полученные на млекопитающих обоего пола, различных видах и различного возраста, показывают, что спонтанное прекращение ФЖ (аутодефибрилляция) является обычным свойством сердец молодых млекопитающих, которое уменьшается с возрастом [4, 5, 60]. ПФЖ представляет собой "грубую", с малой частотой и почти синхронизированную электрическую фибрилляторную активность, с большим объемом мышечной массы, участвующим в синхронном сокращении; в то время как длительная ФЖ (ДФЖ) представляет собой "тонкую" неорганизованную, менее синхронизированную электрическую активность с более высокой частотой с малой локальной площадью фибрилляции [73].

ФЖ начинается как организованная электрическая активность малой частоты, напоминающая ПФЖ, которая через несколько секунд становится чаще, менее организованной и десинхронизированной [74], наиболее вероятно за счет спонтанных торможений фронта волн, которые непрерывно регенерируют дочерние "волночки" фибрилляции [35].

Сравнивая ДФЖ и ПФЖ у одних и тех же видов животных и в одинаковых экспериментальных условиях, не было найдено различий в массе сердечной мышцы, частоте сокращений сердца и ДПД у тех животных, у которых наблюдалась ПФЖ и ДФЖ [4, 5, 19, 72]. "Синхронизированная" фибрилляция может иметь место только в

сердца с хорошим межклеточным контактом, обеспечивающим непрерывное распространение электрических сигналов через миокард таким способом, который позволяет кардиомиоцитам синхронно сокращаться [4, 59, 60, 72, 75].

Усиление межклеточных контактов может облегчить переход ДФЖ в ПФЖ путем уменьшения числа кругов re-entry посредством синхронизации малых локальных кругов re-entry в большие. Спонтанная дефибрилляция может происходить, когда жизнеспособный миокард действует как функциональный синцитий, а большинство клеток миокарда одновременно находятся в рефрактерном периоде [5, 60, 75].

Межмышечные коммуникации через щелевые соединения являются динамическим процессом, который, как известно, модулируется внутриклеточным ионизированным Ca^{2+} и H^+ , а также цАМФ и цГМФ [76]. Поэтому, изменения концентрации этих медиаторов могут влиять на межклеточные электрические сопряжения. Уменьшенное и/или аномальное межклеточное сопряжение приводит к фракционированному проведению [77], нарушениям синхронизации и аритмогенезу [78, 79]. Степень пространственной и трансмуральной гетерогенности электрических изменений, связанных с метаболической и структурной неоднородностью может определять развитие ПФЖ [80-85].

Наши результаты, свидетельствующие о том, что ПФЖ представляет собой обычное явление у молодых млекопитающих [5, 14, 60], могут быть объяснены тем, что миокард молодых млекопитающих обладает эффективной системой гомеостаза Ca^{2+} [86, 87], предотвращающей аномальное повышение концентрации ионизированного Ca^{2+} , который ингибирует контакты [87].

Сердце молодых млекопитающих более резистентно к метаболическому ацидозу (который также уменьшает клеточное сопряжение), находится под преобладающим влиянием симпатической вегетативной системы (которая улучшает сопряжение) и содержит большое число щелевых контактов [4,5]. Напротив, сердца старых млекопитающих (или "больные" сердца) характеризуются ингибированием систем гомеостаза Ca^{2+} [65, 88, 89] за счет уменьшения межклеточных связей и более хрупким сопряжением контактов [42, 78], а также преобладанием вагусной вегетативной регуляции и уменьшенным ответом на катехоламины [90].

Соответственно, сердца старых млекопитающих обладают меньшей способностью предотвращать перегрузку ионами Ca^{2+} [91] и поддерживать адекватное межклеточное сопряжение. Эти условия, а не мышечная масса, могут объяснить преходящую природу аритмий по механизму re-entry у молодых животных и их длительный характер у старых млекопитающих [4, 5, 59, 92].

Трансформация ПФЖ в ДФЖ наиболее вероятно вызывается критическим подавлением межклеточного сопряжения, обусловленного быстрой активностью клеток миокарда и/или гипоксия-индуцированной ФЖ [93-95]. Известно, что быстрая клеточная активность [93], также как и гипоксия или ишемия, увеличивает межклеточное сопротивление [96], уменьшает проведение через щелевые соединения и обуславливает распад межклеточных соединений [97], наиболее вероятно связанные с

увеличением концентрации свободного Ca^{2+} в цитоплазме ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) [78, 98-100], внутриклеточным ацидозом [101, 102] и/или изменение в соотношении цАМФ/цГМФ [103].

ФЖ и гипоксия ухудшают функционирование систем ионного гомеостаза (Na^+/K^+ -АТФаза и Ca^{2+} -АТФаза) и по реверсивному типу активируют $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен, который может способствовать перегрузке Ca^{2+} , усиливать колебания Ca^{2+} и изменениям обмена Ca^{2+} . Превышение концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в диастолу нарушает регуляцию деятельности щелевых соединительных каналов и уменьшает межклеточные контакты [100], наиболее вероятно вследствие увеличения сопротивления в межклеточных контактах и внутриклеточного продольного сопротивления [104], и тесно связано с увеличением остаточного напряжения мышцы.

Все эти условия [97-106] способствуют ухудшению под действием ФЖ миокардиальной межклеточной синхронизации и увеличению числа фибриллирующих микроучастков, которые поддерживают персистенцию ФЖ и уменьшают способность сердца к аутодефибрилляции желудочков. Более того, вызванная ФЖ перегрузка Ca^{2+} может даже приводить к неэффективности электрической дефибрилляции или послешоковому рецидиву ФЖ [107].

ДФЖ может прекращаться как путем электроимпульсной терапии [108, 109], так и медикаментозного облегчения миокардиальной синхронизации [17-19, 110, 111], через улучшение регуляции сопряжения щелевых межклеточных соединений [112, 113]. Вследствие этого возможно ожидать, что предотвращение или ослабление связанного с ФЖ пагубного эффекта на межклеточное сопряжение является важной предпосылкой для аутодефибрилляции желудочков.

Поскольку аутодефибрилляция желудочков требует высокого уровня межклеточной синхронизации [19, 59, 60, 75, 110], и межклеточная синхронизация зависит от межклеточного сопряжения и проведения [114, 115], мы выдвигаем гипотезу [116] о том, что любое дефибриллирующее медикаментозное средство должно уменьшать частоту фибрилляции, усиливать или заново устанавливать межклеточные контакты, препятствовать межклеточному электрическому разобщению, наиболее вероятно путем увеличения уровня внутриклеточного цАМФ, уменьшения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и/или предотвращения перегрузки Ca^{2+} .

Новый подход

Принимая во внимание, что изменения ДПД, ЭРП и СП под действием исследованных антиаритмических препаратов не могут объяснить их дефибрилляторных свойств, встает вопрос, не обладают ли они одним из вышеупомянутых "дефибрилляторных эффектов, связанных с синхронизацией" [116]. Пытаясь прояснить этот вопрос в серии работ мы исследовали [111, 112, 117-122] эффект адреналина, цАМФ, трициклических антидепрессантов, фенотиазинов, антиаритмических препаратов III класса (d-сotalол и тедисамил) и прокаинамида на межклеточное сопряжение и синхронизацию в миокарде, а также на ультраструктурную целостность межклеточных соединений и цитоплазматического свободного $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в клеточной культуре.

Эксперименты проводили на перфузируемых полосках мышцы желудочков морских свинок [11, 112, 117,

119] или на культуре миоцитов желудочков новорожденных крысят [120, 121]. Результаты, полученные в этом исследовании, подтверждают предположение, что вызванное гипоксией разобщение электрического сопряжения может быть тесно связано с изменениями на субклеточном уровне, свидетельствующими о сниженной эффективности межклеточных связей и щелевых соединений. Эти результаты очень хорошо согласуются с более ранними морфологическими исследованиями, которые показали, что склонность миокарда к аритмиям связана с его жизнеспособностью [122, 123], и что эпизод ФЖ совпадает с максимальной гетерогенностью ультраструктурных изменений электрически активных миоцитов [96].

Все исследованные препараты уменьшали повышенный $[Ca^{2+}]_i$ до базального уровня, в то время как введение препаратов при нормальном $[Ca^{2+}]_o$ не влияло на $[Ca^{2+}]_i$. Таким образом, профилактическое лечение препаратами предотвращало перегрузку Са и поддерживало $[Ca^{2+}]_i$ на уровне нормальной концентрации и предотвращало обусловленные высокой $[Ca^{2+}]_i$ разобщение сопряжения и десинхронизацию.

Мы предполагаем, что антиаритмические препараты III класса, подобно трициклическим антидепрессантам, адреналину и/или дбцАМФ повышают концентрацию цАМФ, который последовательно повышает не только вход сарколеммального Ca^{2+} , но и захват Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом (СР). Эти эффекты могут приводить к повышенному перемещению Са и положительному инотропному эффекту, а также как и к результирующему уменьшению свободного диастолического $[Ca^{2+}]_i$ [118, 120].

Результаты, полученные Tribulova с соавт. [124] и Parmley и соавт. [125] свидетельствуют в пользу предположения, что d-соталол и тедисамил повышает уровень цАМФ, в то время как последние работы [125] доказывают, что эти дефибриллирующие препараты уменьшают $[Ca^{2+}]_i$ и предотвращают перегрузку Ca^{2+} путем увеличения обратного захвата Ca^{2+} СР.

На что же указывают последние данные?

Мы предполагаем, что кардиопротективная дефибрилляторная способность указанных дефибриллирующих

соединений с положительным инотропным эффектом наиболее вероятно связана с их симпатомиметическим эффектом, т.е. с обусловленным цАМФ повышением захвата Ca^{2+} СР и, тем самым, увеличения межклеточного сопряжения и синхронизации. Эти эффекты дают возможность миокарду функционировать как синцитий, предотвращать спонтанный разрыв малых волн re-entry и предотвращают непрерывность re-entry и фибрилляции.

Мы предполагаем, что:

- Антиаритмические препараты I класса (трициклические антидепрессанты, феноптиазины и прокаинамид) облегчают аутодефибрилляцию, хотя они уменьшают V_{max} , и путем уменьшения скорости проведения, что может способствовать продолжению процесса фибрилляции;
- Антиаритмические препараты III класса (d-соталол и тедисамил) переводят ДФЖ в ПФЖ, хотя в более высоких дозах они удлиняют ДПД и ЭРП, что является их аритмогенным свойством, могущим привести к внезапной кардиальной смерти.

Только ли это теоретическая гипотеза?

Ответ на этот вопрос - нет. Изучая эффект этих препаратов, которые предположительно удлиняют ЭРП у различных экспериментальных животных, мы обнаружили, что они обладают четкой и безопасной антиаритмической/дефибриллирующей способностью в дозировке, в которой они предотвращают перегрузку Ca^{2+} , но еще не уменьшают V_{max} и/или вызывают удлинение интервала Q-T. Такие же результаты были получены у пациентов при введении соталолола [31].

ПЕРСПЕКТИВЫ

Принимая нашу гипотезу (о дефибриллирующем эффекте сопряжения и синхронизации межклеточных соединений) и путем разработки препаратов с положительным инотропным эффектом, препятствующих перегрузке Ca^{2+} и разобщению межклеточного сопряжения, лишенных проаритмогенных эффектов, таких как удлинение ДПД и интервала Q-T или уменьшения V_{max} , мы сможем получить новые, более безопасные и более мощные антиаритмические/дефибриллирующие препараты, в которых клиника давно нуждается.

ЛИТЕРАТУРА

1. C.J. Wiggers, Studying of ventricular fibrillation caused by electrical shock. Am Heart J 5: 351-365 (1929).
2. T.C. West and J.F. Laud. Minimal mass required for induction of a sustained arrhythmia in isolated atrial segment. Am J Physiol 202: 232-236, 1962.
3. VI Kobrin and ED Kudinova. Electrical activity of intact myocardial cells in different animals during normal activity and ventricular fibrillation. In: Proceedings of the International Symposium on Problems in Comparative Electrophysiology, Syktivkar, USSR, abstract 36, 1979.
4. M. Manoach, H. Netz, M. Erez and M. Weinstock. Ventricular defibrillation in mammals: age and drug dependence. Age Ageing 9: 112-116, 1980.
5. M. Manoach, D. Varon, M. Neuman and H. Netz. Spontaneous termination and initiation of ventricular fibrillation as a function of heart size, age, autonomic autoregulation and drugs: A comparative study on different species of different age. Heart Vessels 2 (Suppl): 56-68, 1987.
6. SP Shwartz, J Orloff and C Fox. Transient ventricular fibrillation. Am Heart J 37: 21-35, 1949.
7. TR Evans, PV Curry, DH Fitchett and DM Krikler. Torsades de pointes initiated by electrical stimulation. J Electrocardiol 9: 255-258, 1976.
8. JR. Ledwich and JE. Faye. Idiopathic recurrent ventricular fibrillation. Am J Cardiol 24: 255-257, 1969.
9. AJ Goble. Paroxysmal ventricular fibrillation with spontaneous reversion to sinus rhythm. Brt Heart J. 27: 62-68, 1965.
10. S. Sclarovsky, B. Strasberg, R. Lewin, and J. Agmon, Polymorphous ventricular tachycardia: clinical features and treatment. Am J Cardiol 44: 339-344, 1979.
11. R. Ranquin and G. Parizel G, Ventricular fibrillo-flutter ('Torsade de pointes'): an established electrocardiographic and clinical entity, Angiology 28: 115-118, 1977.
12. DM. Krikler and PLV. Curry, Torsade de points, an atyp-

- ical ventricular tachycardia. *Br Heart J* 38, 117-120, 1976.
13. R. Clayton, D. Higham, A. Murray, and R. Campell. Self terminating ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol (abst)* 19: 265A, 1992.
 14. M.B. Bacaner. Bretylium tosylate for suppression of induced ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 17: 528-534, 1966
 15. M. Manoach, N. Kauli, H. Netz, B. Beker, and M. Assael. Dibenzepin as an antifibrillatory agent for spontaneous terminating electrically induced ventricular fibrillation. *Isr J Med Sci* 15, 443-447, 1979.
 16. M.I. Steinberg, and BB. Molley. Clofilium – A new anti-fibrillatory agent that selectively increases cellular refractoriness. *Life Sci* 25, 1397-1406, 1979.
 17. M. Manoach, D. Varon, M. Neuman and M. Erez, The cardioprotective features of tricyclic antidepressants. *Gen Pharmacol* 20: 269-275, 1988.
 18. M. Manoach, D. Varon, M. Neuman and M. Erez. A new group of defibrillatory drugs in the classification of antiarrhythmic agents. *Intern J Cardiol* 21: 211-217, 1988.
 19. M. B. Bacaner. Treatment of ventricular fibrillation and acute arrhythmias with bretylium tosylate. *Am J Cardiol* 21: 530-544, 1968.
 20. G. Sana and R Arcidiacono. Chemical ventricular defibrillation of the human heart with bretylium tosylate. *Am J Cardiol* 32: 982-986, 1973.
 21. M.B. Bacaner, Quantitative comparison of bretylium with other antifibrillatory drugs. *Am J Cardiol* 21: 504-512, 1968.
 22. A.F. Green. Antihypertensive drugs. In : *Advances in Pharmacology*, vol1, p. 196, Academic Press, New York and London 1962.
 23. M. Nishimura and Y. Watanabe. Membrane action and catecholamine release of bretylium tosylate in normoxic and hypoxic canine Purkinje fibers. *JACC* 2:287-295, 1983.
 24. B.R. Lucchesi, L.S. Whitsitt and N.L. Brown. Propranolol (Inderal) in experimentally induced cardiac arrhythmias. *Canad J Physiol Pharmacol* 44: 543, 1966.
 25. D.J. Rowlands and G. Hewitt. Propranolol (Inderal) in disturbance of cardiac rhythms. *Brit Med J* 1: 891, 1965.
 26. J. Han, P. Garcia de Jalon, and G.K. Moe. Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Cir Res* 3: 140, 1964.
 27. N.E. Shumway, J.A. Johnson and R.J. Smith. The study of ventricular fibrillation by determination. *J Thoracic Surg* 34: 643, 1957.
 28. G. Bakaly, MD. Payet, M. Benabderrazik, R. Sauve, JF. Renand, M. Bacaner and N. Sperelakis, Intracellular bretylium blocks Na⁺ and K⁺ currents in heart cells. *Eur. J Pharmacol* 151: 389-397, 1988.
 29. BN Singh. Historical development of the concept of controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization: Particular reference to sotalol. *Am J Cardiol* 65: 3A - 11A, 1990.
 30. MJ Curtis. Chemical Defibrillation in acute myocardial ischemia: A hypothesis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 5: 1-17, 1994
 31. A Lanari, A Lambertini and A Ravin. Mechanism of experimental atrial flutter. *Circ Res* 4: 282, 1956.
 32. GK Moe GK and JA Abildskov. Atrial fibrillation as a self sustained arrhythmia independent of local discharge. *Am Heart J* 58: 59-70, 1959.
 33. MA Allesie, FIM Bonke and FJG Schopman. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple electrodes. *Cir Res* 39: 168-177, 1976.
 34. LH Frame, RL Page, PA Boyden, JJ Fenoglio and BF Hoffman. Circus movement in the canine atrium around the tricuspid ring during experimental atrial flutter and during reentry in vitro. *Circulation* 76: 1155-1175, 1987.
 35. M Disertori, G Inama, G Vergara, M Guarner, A Del-Favero and Furlanello : Evidence of a reentry in the common type of atrial flutter in man. *Circulation* 67: 434-440, 1983.
 36. MS Spach, JM Kootsey and JD Sloan. Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog. A mechanism for transient and steady state variations in conduction velocity. *Circ Res* 51: 347-362, 1982.
 37. MS Spach and PC Dolber. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 58, 356-371, 1986.
 38. FN Wilson, GA MacLeod and PS Barker. The T deflection of the electrocardiogram. *Trans Assoc Am Physicians* 46: 29-38, 1931.
 39. RS Aronson and Z. Ming. Cellular mechanisms of arrhythmias in hypertension and failure myocardium. *Circulation* 87: VII 76-83, 1993.
 40. CS Kuo, CP Reddy, K Munakata and B. Surawicz. Mechanism of electrical arrhythmias caused by dispersion of repolarization. *Eur Heart J* 6: 63-70, 1985.
 41. R. Wolk, SM Cobbe, MN Hicks and KA Kane. Effects of Lignocaine on dispersion of repolarization and refractoriness in a working rabbit heart model of regional myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 31: 253-261, 1998.
 42. GR Mines. On dynamic equilibrium of the heart. *J Physiol (Lon)* 46: 349-82, 1913.
 43. GR Mines .. On circulating excitations in heart muscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans R Soc Can [Section IV]*, pp 43-52, 1914..
 44. GK Moe. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140: 183-188, 1962.
 45. PL Rensma, MA Allesie, WJEP Lammers, FIM Bonke and MA Schalij. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Cir Res* 62: 395-410, 1988.
 46. N Wiener and A Rosenbluth. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiol Mex* 16: 205-265, 1946.
 47. JLRM Smeeth, MA Allesie, WJEP Lammers, FIM Bonke and J Hollen. The wavelength of the cardiac impulse and arrhythmias in isolated rabbit atrium: The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature and potassium. *Cir Res* 58: 96-108, 1986.
 48. DC Hill, AJ Hunt and KR Courtney. Reentrant tachycardia in a thin layer of ventricular subepicardium : effects of d-sotalol and lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 16: 671-880, 1990.
 49. JP Claudel and P Touboul. Sotalol: from “just another beta blocker” to “the prototype of class III antiarrhythmic compound”. *PACE* 18 [Pt. I]: 451-467, 1995.
 50. GK Moe, WC Rheinboldt and JA Abildskov. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 67: 200-220, 1964.
 51. JW Jr Buchanan, T Saito and LS Gettes. The effects of

- antiarrhythmic drugs, stimulation frequency and potassium induced resting potential on conduction velocity and dV/dt max in guinea pig myocardium. *Cir Res* 56: 696-703, 1985.
52. S Gavrilesco and S Cotai. Monophasic action potential of right human atrium during atrial flutter and after conversion to sinus rhythm. Argument for re-entry theory. *Br Heart J* 34: 369-402, 1972.
53. T Lewis and WD Stroud. Observation upon flutter and fibrillation. II. The nature of auricular flutter. *Heart* 7: 191, 1920.
54. L Boersma, J Brugada, H Abdollah, C Kirchhof and MA Allesie. Effects of Heptanol, class Ic and class III drugs on reentrant ventricular tachycardia. Importance of the excitable gap for the induction of doublewave reentry. *Circulation* 90: 1012-1022, 1994.
55. GK Feld, N Venkatesh and BN Singh. Effects of N-acetylprocainamide and recainam in the pharmacologic conversion and suppression of experimental canine atrial flutter: significance of change in refractoriness and conduction. *J Cardiovasc Pharmacol* 11: 573-580, 1988.
56. MK Pugsley, MJA Walker and SL Young. Editorial: Are the arrhythmias due to myocardial ischaemia infarction dependent upon the sympathetic system? *Cardiovasc Res* 43: 830-831, 1999.
57. R.E. Hillsley, K.D. Bollacker, E.V. Simpson, D.L. Rollins, M.D. Yarger, P.D. Wolf, W.M. Smith and R.E. Ideker. Alteration of ventricular fibrillation by propranolol and isoproterenol detected by epicardial mapping with 506 electrodes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 471-485, 1995.
58. M. Manoach, D. Varon and M. Erez. The role of catecholamines on the intercellular coupling, myocardial cell synchronization and self ventricular defibrillation. *Mol Cell Biochem* 147, 181-185, 1995.
59. M. Manoach, M. Erez and D. Varon. Properties required for self ventricular defibrillation: Influence of age and drugs. *Cardiol Elderly* 1: 337-344, 1993.
60. M. Manoach, S. Tager, M. Erez, D. Varon, M. Vaugham Williams. The defibrillating effect of high cardiac catecholamine level (Abst). *J Mol Cell Cardiol* 24: Suppl V: 69, 1992.
61. W. Spinelli, BF Offman. Mechanisms of termination of reentrant atrial arrhythmias by class I and class III antiarrhythmic agent. *Cir Res* 65: 1565-1579, 1989.
62. KM Wu, and BF Hoffman. Effect of procainamide and N-acetylprocainamide on the atrial flutter. Studies in-vivo and in-vitro. *Circulation* (1987) 76: 1397-1408.
63. N. Tribulova and M. Manoach: Is the Antiarrhythmic Effects of PA Related to Wavelength? *Circulation* 99, 1999, 2220-2221, 1999.
64. C.E. Zaugg, S.T. Wu, RJ LEE, J Wikman-Coffelt and WW Parmley. Intracellular Ca²⁺ handling and vulnerability to ventricular fibrillation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 30: 461-467, 1997.
65. JT Versailles, Y. Verscheure, A Le Kim and B. Pourrias. Comparison between the ventricular fibrillation threshold of spontaneously hypertensive and normotensive rats: investigation of antidysrhythmic drugs. *J Cardiovasc. Pharmacol* 4: 430-435, 1982.
66. PR Kowey, TD Friehling, J Sewter, Y Wu, A Sokil, J Paul and J Nocella. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium blockade. *Circulation* 83: 2067-2075, 1991.
67. N. Tribulova, M. Manoach, D. Varon, L. Okruhlicova, Z. Slobodova.: Hypokalemia-induced ultrastructural, histochemical and connexin-43 alterations resulting in atrial and ventricular fibrillations. *Gen. Physiol. Biophys.* 18, suppl.1: 15-18, 1999.
68. BW. Johanson. Ventricular repolarization and fibrillation threshold in hibernating species. *Eur Heart J* 6 (Suppl D) : 53-62, (1985).
69. SH. Hohnloser and BN. Singh. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, factors and clinical implication. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: (10 Pt 2) 920-936, 1995.
70. G. Wier. Mechanisms of arrhythmogenic delayed and early afterdepolarization in ferret ventricular muscle. *J. Clin. Invest.* 78: 1185-1192, 1986.
71. Josephson ME, Spielman SR, Greenspan AM, Horowitz LN: Mechanism of ventricular fibrillation in man. Observation based on electrode catheter recordings. *Am J Cardiol* 44, 623-631, 1979.
72. Manoach M, Netz H, Varon D, Amitzur G, Weinstock M, Kauli N, Assael M: Factors influencing spontaneous initiation and termination of ventricular fibrillation. *Jpn Heart J* 27: 365-375, 1986.
73. Manoach M, Netz H, Beker B, Kauli N. Vectorcardiographic discrimination between sustained and transient ventricular fibrillation. In *New frontiers in electrocardiology*, Eds De Padua F & McFarlane PW, Wiley, New York, 139-143, 1981.
74. Wiggers CJ: The mechanism and nature of ventricular fibrillation. *Am Heart J* 20: 399-412, 1940.
75. M. Manoach and RF Wyatt. Intracellular myocardial recordings in-vivo during sustained and transient ventricular fibrillation. In *Advances in electrocardiology* Ed d'Alche P, Univ Caen, France, 401-401, 1985.
76. JM Burt. Block of intercellular communication: interaction of intracellular H⁺ and Ca⁺. *Am J Physiol (Cell Physiol)* 222: C607-C612, 1987.
77. MS Spach, WT Miller, Geselowitz, RC. Barr, JM Kootsey, and EA Johnson. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle: evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* 48: 39-54, 1981.
78. JE Safitz, RH Hoyt, RA Luke, HL Kanter, and EC Beyer. Cardiac myocyte interconnections at gap junction. *Trends Cardiovasc Med* (1992) 2: 56-60, 1992.
79. JE Trosko, BV Madhukar, and CC Chang. Endogenous and exogenous modulation of gap junctional intercellular communication: toxicological and pharmacological implications. *Life Sci* (1993) 53: 1-19, 1993.
80. R. Coronel, T. Opthof, P. Taggart, J. Tytgat, and M. Veldkamp. Differential electrophysiology of repolarisation from clone to clinic. *Cardiovasc Res* 33: 503-517, 1997.
81. M. Manoach and M. Ben-Bassat. The structural-functional basis of spontaneous ventricular defibrillation. *Int J Cardiol* 26: 129-136, 1990.
82. Y. Blayer, L. Reisin and M. Manoach. Ultrastructural functional basis for spontaneous termination of ventricular fibrillation in mammals. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 4: 281-290, 1993.
83. NS. Peters, CR Green, PA Poole-Wilson, and NJ Severs. Cardiac arrhythmogenesis and the gap junction. *J Mol Cell Cardiol* 27: 37-44, 1995.
84. NS Peters, J Coromilas, NJ Severs and AL Wit. Disturbed

- connexin 43 gap junction distribution correlates with location of circuits in the epicardial border zone of healing canine infarct that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 95: 988-996, 1997.
85. NS Peters, J Coromilas, MS Hanna, ME Josefsen, C Costaes, and AL Wit. Characteristics of temporal and spatial excitable gap in anisotropic reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia. *Cir Res* 82: 279-297, 1998.
86. Koss KL, Kranias EG: Phospholamban: A prominent regulator of myocardial contractility. *Circ Res* 1059-1063, 1996.
87. N. Tribulova, D. Varon, S. Polak-Charcon, P. Buscemi, J. Slezak, M. Manoach. Aged heart as a model for prolonged atrial fibriloflutter. *Exper. Clin. Cardiol.* 4, 64-72. 1999.
88. MT Jiang, MP Moffat and N Narayan: Age-related alterations in the phosphorylation of sarcoplasmic reticulum and myofibrillar proteins and diminished contractile response to isoproterenol in intact rat ventricle. *Circ Res* 72: 102-111, 1993.
89. H Matsuda, McCully and WC De Mello: Modulation of junctional permeability. *Fed Proc* 43: 2692-2696, 1983.
90. N. Ferrara, M. Bohm, O Zolk, P. O' Gara, SE Harding. The role of Gi-proteins and beta adrenoceptors in the age-related decline of contraction in guinea pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 29: 439-448 1997.
91. K Ataka, D Chen, S Levitzky, E Jimenez and H Feinberg. Effect of aging on intracellular Ca²⁺, pHi and contractility during ischemia and reperfusion. *Circulation* 86: II 371-376, 1992.
92. EN Moore, G Fisher, DK Detwiler and GK Moe. The initiation and maintenance of auricular fibrillation in normal young and adult cattle. *Physiologist* 3: 116, 1960.
93. J Bredikis, F Bukauskas and R Veteikis. Decrease intercellular coupling after prolonged rapid stimulation in rabbit atrial muscle. *Circ Res* 49: 815-820, 1981.
94. MS Spach, PC Dolber and JF Heidlage. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* 63: 182-206, 1998.
95. JF Swartz, JL Jones and RD Fletcher. Characterization of ventricular fibrillation based on monophasic action potential morphology in the human heart. *Circulation* 87: 1907-1914, 1993.
96. NS Peters, CR Green and PA Poole-Wilson. Reduced content of connexin 43 gap junction in ventricular myocardium from hypertrophy and ischemic human hearts. *Circulation* 88: 864-875, 1993.
97. RH Hoyt, ML Cohen, PB Corr and JE Saffitz. Alterations of intercellular junctions induced by hypoxia in canine myocardium. *Am J Physiol* 258: H1439-1448, 1990.
98. WT Clusin, MR Bristow, HS Karagueuzian, BG Katzung and JS Schroeder. Do calcium-dependent ionic currents mediate ischeventricular fibrillation? *Am J Cardiol* 49: 606-612, 1982.
99. Y. Kihara, JP. Morgan. Intracellular calcium and ventricular fibrillation. *Circ. Res.* 68: 1378-1389, 1991.
100. WC. DeMello. Effect of intracellular injection of calcium and strontium on cell communication in heart. *J Physiol (Lond)* 250: 231-245, 1975.
101. IV Budunova and LA Mittelman. The effect of K⁺/H⁺ antiporter nigericin on gap junction permeability. *Cell Biology and Toxicology* 8: 63-73, 1992.
102. A. Noma and N. Tsuboi. Dependence of junctional conductance on proton, calcium and magnesium ions in cardiac paired cells of guinea pig. *J Physiol* 382: 193-211, 1987.
103. EG Krause, A Ziegelhoffer, M Fedelesova, J Styk, S Kostolansky, I Gabauer, I Blasing and A Wollenberger. Myocardial cyclic nucleotide level following coronary artery ligation. *Adv Cardiol* 25: 119-129, 1978.
104. J Toyama, H Sugiura, K Kamiya, I Kodama, M Teresa-wa and H Hidaka. Ca calmodulin mediated modulation of the electrical coupling of ventricular myocytes isolated from guinea pig heart. *J mol Cell Cardiol* 26: 1007-1015, 1994.
105. RS Kieval, JF Spear and EN Moore. Gap junctional conductance in ventricular myocyte pairs isolated from postischemic rabbit myocardium. *71: 127-136, 1992.*
106. JC Merillat, EG Lakatta, O. Hano and T Guarneri. Role of calcium and the calcium channel in the initiation and maintenance of ventricular fibrillation. *Circ Res* 67: 1115-1123, 1990.
107. CH Zaugg, ST Wu, J Wikman-Coffelt and VW Parmley. Failed electrical defibrillation caused by intracellular Ca²⁺ overload. *Circulation* 96: 8 suppl I-122 (abstract) 1997.
108. SM Dillon. Synchronised repolarization after defibrillation shock: a possible component of the defibrillation process demonstrated by optical recording in rabbit heart. *Circulation* (1992) 85: 1865-1878, 1992.
109. GS Wagner and HD Meintosh. The use of drugs in achieving successful DC cardioversion. *Prog Cardiovasc Dis* 11: 431-442, 1969.
110. M Manoach, M. Erez, D Wozner and D Varon. Ventricular defibrillating properties of catecholamine uptake inhibitors. *Life Sci* 51: PL 195-164, 1992.
111. M Manoach, H Uchiyama, E Miyachi and D Thormahlen. Tedisamil enhances intercellular coupling: A new explanation of its antiarrhythmic defibrillating effects. *Exp. Clin Cardiol* 2: 47-50, 1997.
112. H Uchiyama, M Manoach, E Miyachi and Y Watanabe. Sotalol facilitates spontaneous ventricular defibrillation by enhancing intercellular coupling. An entirely new mechanism for its antiarrhythmic action. *Heart Vessels* 10: 185-189, 1995.
113. AL Wit, S Dillon and PC Ursell. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant ventricular tachycardia. In: Brugada P, Wellens HJ eds. *Cardiac arrhythmias: Where to go from here?* Mount Kisco, NY, Futura Publ. Co. pp 27-50, 1987.
114. MS Spach and CF Starmer. Altering the topology of gap junctions a major therapeutic target for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 30: 336-334, 1995.
115. MD Lesh, M Pring and JE Spear. Cellular uncoupling can unmask dispersion of action potential duration in ventricular myocardium. *Circ Res* 65: 1426-1440, 1989.
116. M Manoach and Y Watanabe. How can we facilitate spontaneous termination of ventricular fibrillation and prevent sudden cardiac death? *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 584-590, 1995.
117. EI Miyachi, M Manoach, H Uchiyama and Y Watanabe. Is cyclic AMP involved in the defibrillating effect of sotalol? *Life Sci* 57: PL 393-399, 1995.
118. M. Manoach, N. Tribulova, D. Varon, T. Zinman, A. Issack, A. Shainberg and I. Imanaga. Are the antiarrhythmic defibrillating effects of d-sotalol due to or despite of prolongation of the action potential duration? *Life Sci.* 65: 273-278, 1999.
119. M Manoach, N Tribulova and I Imanaga. The protec-

tive effect of d-sotalol against hypoxia induced myocardial uncoupling. *Heart Vessels* 11: 281-288, 1996.

120. M Manoach, D Varon, A Shainberg, T Zinman, A Isaack, I Halili-Rutman, D Kaplan and N Tribulova. The protective effect of class III antiarrhythmic agents against calcium overload in cultured myocytes. *Life Sci* 61: PL 227-234, 1997.

121. M Manoach, D Varon, A Shainberg, T Zinman, A Issac and N Tribulova. The antiarrhythmic defibrillatory effect of d-sotalol in monolayer of rat cardio myocytes. In Bacharova L, Macfarlane PW. Eds. *Electrocardiology '97*. World Scientific Publ. London.: pp 8-13., 1997.

122. N Tribulova, T Ravingerova, and J Slezak. Reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat heart: an index of cellular damage or viability of cardiomyocytes? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* (1993) 4, 321-334, 1993.

123. T Ravingerova, N Tribulova and MJ Curtis. Brief, in-

termediate and prolonged ischemia in the isolated crystalloid perfused rat heart, relationship between susceptibility to arrhythmia and the degree of ultrastructural injury. *J Moll Cell Cardiol* 27: 1937-1951, 1995.

124. N Tribulova, T Ravingerova, L Okruhlicova, I Gabauer, M Fickova and M Manoach. Tedisamil modulates cAMP level in normal and ischemic guinea pig hearts. *J Mol Cell Cardiol* 30: A 68 (abs), 1998.

125. WW Parmley, B Rabinowitz, L Chuck, G Bonorris and JP Katz. Comparative effects of sotalol and propranolol on papillary muscle and adenyl cyclase activity of myocardial extract of cats. *J Clin Pharmacol* 12: 127-135, 1972.

126. M. Manoach, D Varon, A Shaiberg, T Zinman, D Kaplan, D Khananshvili, N. Tribulova. The role of sarcoplasmic reticulum in the protective effect of class III drugs against Ca²⁺ overload. *Gen Physiol Biophys.* 18: suppl 1: 14-24, 1999.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Н.Трибулова, М.Маноах

Продemonстрировано, что наряду с фатальной фибрилляцией желудочков (ФЖ), устраняемой только электрической дефибрилляцией, существует приходящая ФЖ, при которой происходит спонтанное восстановление синусового ритма. Рассматривается ряд механизмов, влияющих на устойчивость ФЖ: устойчивость кругов ге-entrу, связанная с размерами петли, увеличение продолжительности потенциала действия, которое может оказывать как антиаритмический, так и аритмогенный эффект, особенности межклеточного сопряжения.

Предложен новый подход к оценке антифибрилляторных свойств антиаритмических препаратов, основанный на контроле концентраций ионов Ca²⁺ и цАМФ, которые коррелируют с эффективностью межклеточных связей. Высказано предположение, что кардиопротективная дефибрилляторная способность d-соталола и тедисамила наиболее вероятно связана с их симпатомиметическим эффектом, т.е. с обусловленным цАМФ повышением захвата Ca²⁺ СР и, тем самым, увеличения межклеточного сопряжения и синхронизации.

Предлагается гипотеза о дефибриллирующем эффекте сопряжения и синхронизации межклеточных соединений и предполагается, что путем разработки препаратов с положительным инотропным эффектом, препятствующих перегрузке Ca²⁺ и разобщению межклеточного сопряжения, лишенных проаритмогенных эффектов, таких как удлинение ДПД и интервала Q-T или уменьшения V_{max}, возможно получение новые, более безопасных и более мощных антиаритмических/дефибриллирующих препаратов.

VENTRICULAR FIBRILLATION: YESTERDAY, TODAY, AND TOMORROW

N. Tribulova, M. Manoach

It has been demonstrated that, besides a fatal ventricular fibrillation that requires electrical defibrillation a transient one, spontaneously reverting into a sinus rhythm exists. A number of mechanisms to be responsible for a sustainability of ventricular fibrillation is considered, namely a stability of reentrant circuits caused by the circuit length, an increased duration of action potential which may exert both antiarrhythmic and proarrhythmic effects, and peculiarities of intercellular coupling.

A new approach is put forward for assessment of defibrillating properties of antiarrhythmic drugs. It is based on evaluation of Ca²⁺ and cAMP concentrations which correlate with the effectiveness of intercellular junctions. The cardioprotective defibrillating potency of d-sotalol and tedisamil is supposed to be most probably connected with their sympathomimetic effect, i.e. due to a cAMP-induced increase in Ca²⁺ reuptake by sarcoplasmic reticulum and, thereby, by enhanced intercellular coupling and synchronization.

The hypothesis is put forward that the defibrillating effect is related with intercellular coupling and synchronization. It is suggested that the development of positive inotropic drugs that prevent Ca²⁺ overload and intercellular decoupling but devoid of some arrhythmogenic effects such as prolongation of APD or Q-T interval or decreasing of V_{max} will probably permit to produce some safer and more potent antiarrhythmic-defibrillating drugs available for clinical practice.