

С.В.Попов, Г.А.Аубакирова, И.В.Антонченко, Е.В.Борисова, Р.Е.Баталов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИБЕНТАНА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЙ ПРЕДСЕРДИЙ

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

На материале обследования 50 пациентов показана высокая эффективность отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана в восстановлении синусового ритма как при пароксизмальных, так и при хронических фибрилляции и трепетании предсердий.

Ключевые слова: нибентан, антиаритмические препараты III класса, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, синусовый ритм, купирующий эффект, аритмогенный эффект

The data of examination of 50 patients show that the Russian III-class antiarrhythmic medication Nibentan is highly effective for the sinus node recovery in both paroxysmal and chronic atrial fibrillation and flutter.

Key words: Nibentan, III-class antiarrhythmic drugs, atrial fibrillation, atrial flutter, sinus rhythm, effectiveness, arrhythmogenic effect

Фибрилляция предсердий (ФП) - чрезвычайно часто встречающаяся аритмия сердца, на долю которой приходится 40% всех аритмий и госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца. Несмотря на то, что ФП не относится к жизнеугрожающим аритмиям, она является независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий кардиологических больных [5].

При возникновении ФП чрезвычайно важным является быстрое, в пределах 1-2 суток, купирование приступа ФП. Для восстановления синусового ритма возможно использование ЭИТ, либо антиаритмических препаратов. В настоящее время сравнительная эффективность антиаритмических препаратов по существу не установлена, так как проведенные до сих пор исследования редко использовали в качестве контроля плацебо и включали небольшое количество человек. Установлено, что антиаритмические препараты более эффективны, когда назначаются в первые часы после возникновения ФП [6].

В последнее время большое внимание уделяется изучению эффектов препаратов III класса. Основным электрофизиологическим эффектом препаратов данного класса является увеличение продолжительности потенциала действия клеток миокарда за счет увеличения 2 и 3 фазы реполяризации, что приводит к увеличению рефрактерных периодов миокарда [9, 10]. К антиаритмическим препаратам III класса относится синтезированный в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (г. Москва) нибентан, который продемонстрировал как в экспериментальных, так и в клинических условиях типичные для этого класса электрофизиологические свойства [1-3].

В настоящем исследовании мы провели изучение клинической эффективности и безопасности нибентана в купировании фибрилляции и трепетания предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 50 человек (из них 33 мужчины и 17 женщин), средний возраст пациентов составил $52,1 \pm 9,6$ года (от 37 до 72 лет). У 41 (0,82%) человека документирована ФП, из них у 27 (0,54) пациентов - пароксизмальная форма, у 14 (0,28%) человек - хроническая

форма ФП. У 9 (0,18) больных установлено ТП: у 4 (0,08) пациентов - пароксизмальная форма ТП, у 5 (0,1) - хроническая. Средняя длительность пароксизма тахикардии составила $3,5 \pm 3,1$ дня. Хроническая форма ФП, ТП продолжалась в среднем 42 ± 15 дня.

У 30 больных диагностирована ИБС; у одного - миокардитический кардиосклероз; у двух - врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), у одного - гипертрофическая кардиомиопатия; у двух - ревматизм: в одном случае - некорригированный митральный стеноз, в другом - протезирование митрального клапана; у 6 - гипертоническая болезнь; у 3 - заболевание щитовидной железы (из них у двух пациентов - диффузное увеличение щитовидной железы, в одном случае с нормальной, в другом - с повышенной функцией и у одного - хронический аутоиммунный тиреоидит); дисплазия соединительной ткани - у одного, состояние после химиотерапии, спровоцировавшее ФП - у одного, у 4 - идиопатическое нарушение ритма сердца.

В случае существования тахикардии менее 48 часов к восстановлению ритма приступали без предварительной антикоагулянтной подготовки. При длительности нарушения ритма более 2 суток больным назначали терапию варфарином, под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО) и проводили стандартную и чреспищеводную ЭхоКГ. Если по данным чреспищеводной ЭхоКГ не было данных о спонтанном эхоконтрастировании и тромбах в полостях сердца, то при достижении значения МНО 2,0-2,5, проводили фармакологическую кардиоверсию.

В исследовании использовали 1% раствор нибентана (в ампуле 2 мл) для внутривенного введения. Перед введением препарат разводили в 100 мл физиологического раствора. Введение нибентана начинали с дозы 10 мг. При восстановлении синусового ритма, либо при увеличении продолжительности интервала QT более 500 мс препарат больше не вводили. В тех случаях, когда аритмия сохранялась и интервал QT не превышал 500 мс проводили повторное введение нибентана через 20 минут в дозе от 5 до 20 мг. Каждое введение продолжалось 5 минут. Средние дозы препарата в зависимости от количества введений указаны в табл. 1.

Таблица 1.

Эффективность нибентана в зависимости от дозы и схемы введения.

Доза, мг	Схема введения, мг	Абсолютная доза, мг/кг	Средняя доза, мг/кг	Кол-во введений	Восстановление СР	Эффективность
10	10	0,095-0,154	0,120±0,02	31	27	0,54
15	10+5	0,096-0,247	0,210±0,12	5	2	0,04
20	10+10	0,125-0,297	0,220±0,01	13	7	0,14
30	10+20	0,370	0,370	1	1	0,02
Всего:				50	37	0,74

Всем больным проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ, которое начинали за два часа до введения препарата и продолжали в течение 24 часов. Кроме того, проводили текущее наблюдение ЭКГ в момент введения препарата на регистраторе «Элкарт ЧПС» («Электропульс», г. Томск) и динамическое наблюдение АД. При статистической обработке данных применялись методы парной и непарной t-статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Купирующий эффект нибентана

Нибентан в дозе 10 мг был введен 31 пациенту. В этой дозе препарат был эффективен у 27 пациентов. Средняя доза нибентана составила 0,12±0,02 мг/кг. Повторное введение препарата в дозе от 5 до 20 мг привело к восстановлению синусового ритма еще у 10 человек. Дополнительно нибентан в дозе 5 мг вводили 4 пациентам, из них у 2 пациентов восстановился синусовый ритм. Препарат в общей дозе 20 мг был введен 13 больным, из них у 7 человек отметили купирование аритмии. Только в одном случае нибентан был введен в общей дозе 30 мг - с положительным результатом.

В двух наблюдениях после восстановления синусового ритма ФП рецидивировала через 5 и 30 минут, эти случаи мы отнесли к неэффективным. Доза препарата в одном случае составила 0,156 мг/кг, в другом - 0,118 мг/кг. Таким образом, применение однократного и повторного введения нибентана у больных с ФП, ТП привело к восстановлению синусового ритма в 74% случаев (табл. 1).

Препарат проявил эффективность как в отношении пароксизмальных, так и хронических форм тахикардий. В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=27) синусовый ритм был восстановлен у 16 (0,59) человек, при пароксизмальной форме ТП (n=4) эффективность препарата составила 1,0. В группе больных с хронической формой ФП (n=14) купирующий эффект был достигнут у 8 (0,57) пациентов и в 4 (0,8) случаях из 5 у больных с хронической формой ТП.

Для восстановления ритма у больных с хронической формой ФП, ТП требовалась средняя доза 0,160±0,008 мг/кг, для пароксизмальной формы аритмии - 0,150±0,005 мг/кг. Таким образом, мы не получили данных о том, что для купирования хронических форм необходима большая доза препарата, чем для пароксизмальных (рис. 1). Во всех случаях препарат не оказывал влияние на уровень систолического и диастолического АД.

Купирование аритмии с момента введения 10 мг препарата в среднем

отмечалось на 7,3±5,3 минуте. Максимальное время восстановления синусового ритма после однократного введения нибентана составило 50 минут. После введения повторной дозы препарата наступление антиаритмического эффекта в среднем отмечалось к 18,4±13,8 минуте, наибольшее время составило 3 часа.

Действие препарата проявлялось с первой минуты введения. Это выражалось изменением частоты аритмии и появлением одиночных или парных желудочковых комплексов в виде блокады правой или левой ножки пучка Гиса в 100% случаев. При введении нибентана наблюдалось увеличение продолжительности сердечного цикла в среднем с 643 мс до 758 мс, на 17,8%. В 11 случаях частота ритма не изменялась (0,22), а в 5 (0,1) увеличилась. Нибентан вызывал снижение частоты волн трепетания предсердий и трансформацию фибрилляции в трепетание перед восстановлением синусового ритма.

Средняя продолжительность интервала PQ у пациентов с восстановленным синусовым ритмом составила 178±30 мс. В трех (0,088) случаях этот показатель превысил значение 220 мс. В качестве контрольных значений были взяты показатели PQ через 48 часов после восстановления ритма. Среднее значение интервала PQ в контрольном периоде составила 172±24 мс. Продолжительность зубца P в первые минуты после восстановления ритма в среднем составила 118±21 мс, что превысило среднее значение этого показателя (101±16 мс) через 48 часов на 15%.

Не было отмечено значимого влияния нибентана на продолжительность комплекса QRS. Средняя длительность QRS на фоне аритмии составила 91±9 мс, после введения препарата величина комплекса QRS в желудочковых комплексах без признаков аберрации составила 95±15 мс. Таким образом, продолжительность интервалов PQ и QRS под действие нибентана достоверно не изменялась.

При применении нибентана на ЭКГ наблюдали появление дополнительного зубца U у 32 (0,65) пациентов. Чаще всего зубец U регистрировали на нисходящем колене зубца T, одновременно с уменьшением амплитуды зубца T. Лучше всего эти изменения прослеживались в грудных отведениях V3-5. Появление дополнительного зубца U можно было оценить после увеличения интервала QT, особенно хорошо различного после восстановления синусового ритма (рис. 2).

Важнейшим электрокардиографическим проявлением действия нибентана было значительное увеличение интервалов QT и QTc, показателей процессов реполяризации миокарда. Увеличение длительности интервала QT начинали регистрировать с 3-5 минуты от начала



Рис. 1. Восстановление синусового ритма при внутривенном введении нибентана.



Рис. 2. Динамика зубца T и появление зубца U до (а) и на фоне введения нибентана (б).

введения препарата. Изменения продолжали отмечать в течение 20 минут. Удлинение интервала QT сохранялось около 3 часов с постепенным возвращением к исходным значениям. При достижении купирующего эффекта средняя продолжительность интервала QT синусового ритма составила 489 ± 63 мс. Показатели QT, измеренные через 48 часов, соответствовали 386 ± 53 мс. Таким образом, увеличение продолжительности интервала QT под действием нибентана составило 26,7%. Среднее значение корригированного интервала QT (QTc) после восстановления ритма составило 506 ± 55 мс (рис. 3). Наибольшее значение интервала QT после введения нибентана составило 700 мс. Необходимо отметить, столь значительное увеличение продолжительности QT не привело к купированию ФП и не сопровождалось проаритмическим эффектом.

Побочные эффекты нибентана

При введении препарата отмечалось развитие кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов. Внекардиальные побочные эффекты были отмечены у 42 (0,84) пациентов. Они выражались в появлении различных вкусовых ощущений в виде «металлического» или «кислого» привкуса во рту или горечи, чувства першения в горле, кашля. В 50% случаях вкусовые ощущения сопровождалось развитием неврологических симптомов, таких как, чувство «жара», «тепла» в области лица, легкое онемение рук или ног, часто в виде гемипарестезии. Эти побочные эффекты появлялись на 1-3 минуте от начала инъекции препарата и имели тенденцию усиливаться к 5 минуте введения. Ни в одном случае эти проявления не послужили поводом к прекращению введения нибентана, лишь в единичных случаях уменьшали скорость введения лекарства. После прекращения инъекции, они быстро купировались, в среднем продолжительность «вкусовых» или неврологических проявлений составляла 8 ± 4 минут.

Нибентан вызывал появление aberrantных комплексов QRS в 100% случаев на фоне тахикардии. Этот эффект выражался в возникновении одиночных, парных или групповых комплексов в виде блокады правой или левой ножек пучка Гиса на фоне тахикардии. Групповые комплексы были очень похожи на неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (рис. 4).

Истинным аритмогенным эффектом препаратов явилось развитие пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «torsade de pointes». В нашем исследовании на введение нибентана пароксизмы полиморфной ЖТ типа «torsade de pointes» развились у 7 (0,14%) пациентов (рис. 5). Аритмогенный эффект был отмечен у пациентов, независимо от дозы введенного препарата: у 4 (0,57) человек при введении 10 мг нибентана, у 2 (0,28) - 20 мг, у 1 (0,14) - 30 мг препарата.

У 4 человек развитие пароксизма желудочковой тахикардии сопровождалось выраженными гемодинамическими расстройствами, что потребовало проведения электрической кардиоверсии. У 6 (0,86) пациентов аритмогенный эффект развился на фоне восстановленного синусового ритма и только в одном (0,14) наблюдении – при трепетании предсердий.

В среднем проаритмический эффект начинался через 50 ± 45 мин после введения препарата и продолжался в течение $3,6 \pm 1,9$ часов. В двух случаях прервать непрерывно рецидивирующие пароксизмы ЖТ помогло введение временного эндокардиального электрода и подавление тахикардии с помощью желудочковой стимуляции в режиме «overdrive». В межприступный период всем больным вводили сернокислую магнезию и препараты калия.

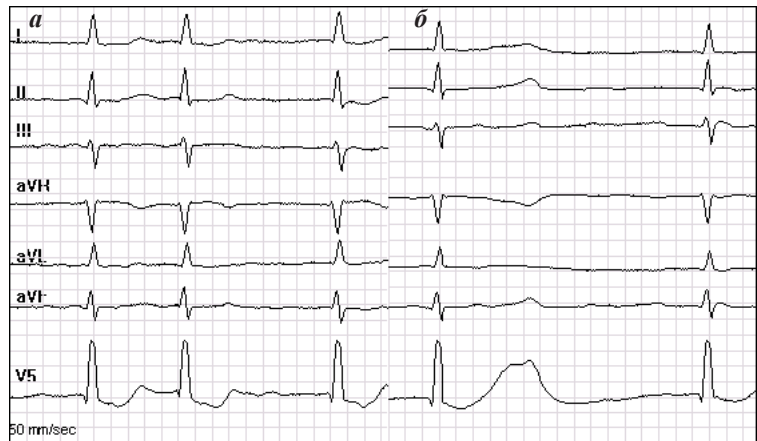


Рис. 3. Динамика интервала QT на фоне введения нибентана: а – до лечения, б – на фоне лечения.



Рис. 4. Расширение комплексов QRS на фоне лечения нибентаном у больного с трепетанием предсердий.

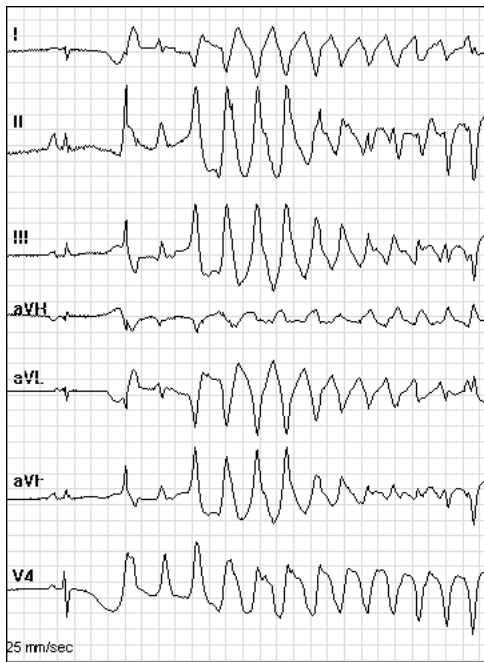


Рис. 5. Развитие пароксизма желудочковой тахикардии после восстановления синусового ритма нибентаном.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного нами исследования подтверждают, что нибентан обладает электрофизическими свойствами, типичными для «чистых» антиаритмических препаратов III класса [9]. Общим механизмом действия этих препаратов является блокада «позднего» тока калия из клетки, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия, и как следствие, к увеличению рефрактерных периодов миокарда. При этом не оказывается влияние на натриевый ток, определяющий фазу деполяризации, поэтому скорость проведения не изменяется [10, 11]. В экспериментах на изолированных тканях установлено, что нибентан не оказывает значительное действие на скорость нарастания фронта потенциала действия, но способен дозозависимо замедлять скорость проведения во время быстрого предсердного ритма. Уменьшение скорости проведения не связано с блокадой натриевых каналов, а является следствием того, что значения рефрактерности под действием нибентана приближаются к значениям относительной рефрактерности [2]. С этим явлением связано появление аберрантных наджелудочковых комплексов в коротких сердечных циклах аритмии. Нибентан вызывал развитие аберраций в 100% наблюдений.

В нашем исследовании действие нибентана проявлялось в увеличении длительности QT и QTc в среднем на 26,7% и 23,9%, отсутствием влияния на продолжительность комплекса QRS, интервала PQ, т.е. на показатели внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости.

Замедление реполяризации миокарда желудочков выражается и изменением амплитуды зубца T и появлением дополнительного зубца U, что наблюдалось у 0,65 пациентов. Причины брадикардического действия препаратов III класса не совсем ясны. Предполагают, что они связаны с увеличением времени достижения максимального диастолического потенциала вследствие уве-

личения продолжительности потенциала действия синусового узла. В условиях повышенного вагусного тонуса нибентан может не замедлять, а даже ускорять синусовый ритм, что объясняется антихолинергическим компонентом действия препарата [4].

Большинство используемых антиаритмических препаратов III класса увеличивают рефрактерность в обратной зависимости от частоты сердечного ритма, поэтому их действие более выражено при медленном ритме, чем при быстром. Это ограничивает их эффективность и может приводить к развитию полиморфных тахикардий типа torsade de pointes [10]. В нашем исследовании желудочковая тахикардия типа torsade de pointes развилась в 0,14 случаев. Это говорит о необходимости применения препарата в условиях специализированных отделений и тщательного наблюдения в первые часы после введения препарата.

Клинические исследования эффективности новых антиаритмических препаратов III класса немногочисленны. Дофетилид при лечении фибрилляции предсердий продемонстрировал среднюю эффективность 39-58% [7, 8]. По данным разных авторов эффективность препаратов III класса выше при лечении трепетания предсердий по сравнению с фибрилляцией предсердий [5, 6]. Препараты I класса демонстрируют низкую эффективность в отношении трепетания предсердий.

По нашим результатам антиаритмическая эффективность нибентана при лечении пароксизмов фибрилляции предсердий составила 0,59, пароксизмов трепетания предсердий - 1,0. Препарат проявил высокую эффективность в лечении хронических форм этих аритмий: при трепетании предсердий она составила 0,8, при фибрилляции предсердий - 0,57. При внутривенном введении купирующий эффект препарата проявляется быстро - в среднем через $7,28 \pm 5,25$ мин.

ВЫВОДЫ

1. При внутривенном введении в дозе 10-20 мг нибентан проявил высокую антиаритмическую эффективность при лечении фибрилляции и трепетания предсердий, купирующий эффект при лечении пароксизмов фибрилляции предсердий составил 0,59, трепетания предсердий - 1,0.
2. Препарат высоко эффективен при лечении хронических форм фибрилляции и трепетания предсердий, при трепетании предсердий купирующая активность составляет 0,8, при фибрилляции - 0,57.
3. Высокий риск развития проаритмических эффектов (0,14) вызывает необходимость тщательного контроля и использования препарата в условиях стационара.
4. Соотношение эффективности и безопасности нибентана при лечении фибрилляции, трепетания предсердий представляется таковым: антиаритмический эффект составляет 0,74, внекардиальные побочные действия 0,85 и проаритмический эффект препарата - 0,14.
5. Нибентан проявляет эффективность в диапазоне доз от 0,095 до 0,370 мг/кг. Лечение рекомендуется начинать с дозы 0,120 мг/кг, эффективность которой составляет 54%. Увеличение дозы нибентана до 0,220 мг/кг приводит к восстановлению синусового ритма еще в 20% случаев. Средние эффективные и средние аритмогенные дозы не различаются между собой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майков Е.Б., Бакалов С.А., Крутанов И.Б. с соавт. Первый опыт изучения электрофизиологических и антиаритмических эффектов нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями // Кардиология 1995; 5: 10-18.
2. Розенштраух Л.В., Анюховский Е.П., Белошапко Г.Г. с соавт. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентан (экспериментальное исследование) // Кардиология 1995; 5: 25-36.
3. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. с соавт. Клиническое изучение нибентана - нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение 2. Эффективность препарата у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма // Кардиология. 1996; 6: 28-35.
4. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. с соавт. Изучение отрицательного хронотропного действия нового антиаритмического препарата III класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях *in vitro* и *in vivo* // Кардиология 2000; 2: 37-47.
5. Kumagia K, Fukunami M, Ohmori M, et al.: Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol 1990; 16: 377-380.
6. Golzari H., Cebul R.D., Bahler R.C. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy // Ann. Intren. Med. 1996; 125: 31-323.
7. Gosselink M.A., Dalrymple H.W. Efficacy and safety of intravenous dofetilide in atrial fibrillation or flutter // Circulation. 1993; 88: 1-396.
8. Suttorp M., Rasmussen H. Efficacy and safety of new selective class III antiarrhythmic agent dofetilide in pts with paroxysmal atrial fibrillation or flutter // J. Am. Coll Cardiol 1992; 16: 62A (abstr.).
9. Katrisis D, Camm A.J. New class III antiarrhythmic drags // Eur Heart J 1993; 41: 2: 54-66.
10. Nair L.A., Grant A.O. Emerging class III antiarrhythmic agents: mechanism of action and proarrhythmic potential // Cardiac Drags Ther 1997; 11: 149-167.
11. Singh B.N. Arrhythmia cotrol by prolongation repolarisation: the concept and potential therapeutic impact // Eur. Heart J. 1993; 14: H14-23.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИБЕНТАНА У БОЛЬНЫХ С
ФИБРИЛЛЯЦИЙ ПРЕДСЕРДИЙ

С.В.Попов, Г.А.Аубакирова, И.В.Антонченко, Е.В.Борисова, Р.Е.Баталов

С целью оценки клинической эффективности и безопасности нибентана в купировании фибрилляции (ФП) и трепетания предсердий (ТП) обследованы 50 человек в возрасте от 37 до 72 (52,1±9,6) лет. У 41 человека документирована ФП, из них у 27 - пароксизмальная, у 14 - хроническая форма ФП. У 9 больных установлено ТП (у 4 (0,08) - пароксизмальная форма, у 5 - хроническая. Средняя длительность пароксизмов составила 3,5±3,1 дня, хроническая форма ФП или ТП - 42±15 дня. Нибентан вводили в суммарной дозе 10-30 мг, введение прекращали при восстановлении синусового ритма (СР) или интервале QT превысившем 500 мс.

При внутривенном введении в дозе 10-20 мг купирующий эффект нибентана при лечении пароксизмов ФП составил 0,59, ТП - 1,0. при лечении хронических форм ТП купирующая активность нибентана составила 0,8, ФП - 0,57. Высокий риск развития проаритмических эффектов (0,14) вызывает необходимость тщательного контроля и использования препарата в условиях стационара. Нибентан проявляет эффективность в диапазоне доз от 0,095 до 0,370 мг/кг. Лечение рекомендуется начинать с дозы 0,120 мг/кг, эффективность которой составляет 54%. Увеличение дозы нибентана до 0,220 мг/кг приводит к восстановлению СР еще в 20% случаев. Средние эффективные и средние аритмогенные дозы не различаются между собой.

EFFECTIVENESS OF THE III-CLASS ANTIARRHYTHMIC DRUG NIBENTAN IN PATIENTS WITH ATRIAL
FIBRILLATION

S.V.Popov, G.A.Aubakirova, I.V.Antonchenko, E.V.Borisova, R.E.Batalov

To assess the clinical effectiveness and safety of Nibentan in relief of atrial fibrillation and flutter, 50 patients of the age from 37 to 72 years (mean age 52.1±9.6 years) were examined. The atrial fibrillation was found in 41 patients: the paroxysmal one in 27 patients and the chronic atrial fibrillation in 14 patients. The atrial flutter was found in 9 patients: the paroxysmal one in 4 patients and the chronic atrial flutter in 5 ones. The mean duration of paroxysms was 3.5±3.5 days and of chronic atrial fibrillation/flutter, 42±15 days. Nibentan was administered in a total dose of 10-30 mg, and the administration was stopped when the sinus rhythm was recovered or when the QT-interval exceeded 500 msec.

When administered intravenously in a dose of 10-20 mg, the Nibentan curative effect was 0.59 for paroxysmal atrial fibrillation and 1.00 for paroxysmal atrial flutter. In the treatment of chronic arrhythmias, the curative effect of Nibentan was 0.8 for atrial flutter and 0.57 for atrial fibrillation. A high risk of proarrhythmic effect (0.14) causes the necessity of careful control and use of the medication under hospital conditions. Nibentan is effective in a range of doses from 0.095 to 0.370 mg/kg. It is recommended to start the treatment with a dose of 0.120 mg/kg, whose effectiveness is 54%. The dose increment to 0.220 mg/kg leads to the sinus rhythm recovery in additional 20% of patients. The mean effective and mean arrhythmogenic doses do not differ from each other.