

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НИБЕНТАНА

Радзевич А.Э., Валиев В.Г., Горшков В.А., Зельтень Е.М., Безпрозванный А.Б., Остроумов Е.Н., Апполонова С.А. Московский государственный медико-стоматологический университет; городская клиническая больница №52 г. Москвы; НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР РФ; Антидопинговый центр России, Москва.

Резюме

Изучена клиническая эффективность нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. Обследовано 220 пациентов с ФП (фибрилляция предсердий), ТП (трепетание предсердий), СТ (суправентрикулярная тахикардия) и частой суправентрикулярной экстрасистолией (СВЭ). Проведены: мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ, электролитного баланса и биохимический анализ крови. Изучена кинетика и перфузия миокарда левого желудочка методом компьютерной сцинтиграфии миокарда с Tc-99 на камере фирмы Siemens-E. SAM (двухдетекторный вариант) с ротацией на 90 градусов и записью 16 кадров на один сердечный цикл. Обработка результатов проводилась при помощи программы 4DM spect. Фармакокинетика и фармакодинамика нибентана, а также определение его метаболитов в плазме крови пациентов исследованы методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС).

Результаты свидетельствуют о высокой антиаритмической эффективности нибентана при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. Значимых влияний нибентана на показатели центральной гемодинамики и перфузию миокарда левого желудочка не выявлено. Отмечена прямая корреляция во времени между введением нибентана, образованием активного его метаболита, увеличением концентрации Mg в плазме крови и увеличением интервала Q-T на ЭКГ.

Новый антиаритмический препарат нибентан является высокоэффективным средством купирования суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий (ФП, ТП и СВТ), требующим применения исключительно в условиях кардиореанимационного отделения или блока интенсивной терапии в связи с его удлиняющим интервал QT действием и опасностью возникновения желудочковой тахикардии.

Ключевые слова: ритм сердца, суправентрикулярные нарушения, нибентан, эффективность, фармакокинетика.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое устойчивое нарушение ритма сердца, являющееся причиной примерно трети всех госпитализаций по поводу аритмий. ФП часто ассоциируется с кардиальной патологией сердца, но значительная часть пациентов с ФП не имеют выраженных проявлений заболевания сердца. Ухудшение гемодинамики и тромбоэмболии, связанные с ФП, влекут за собой значительную заболеваемость, смертность и финансовые затраты.

Распространенность ФП составляет 0,4% в общей популяции, увеличиваясь с возрастом [1]. Выявлено, что распространенность аритмии в возрасте до 60 лет менее 1%, а в возрасте 80 лет – до 6% [2-3]. Связанная с возрастом распространенность ФП выше у мужчин [3]. У пациентов с сердечной недостаточностью 2-3-летняя встречаемость ФП составляет от 5 до 10% [4,6].

Частота ишемических инсультов среди пациентов с неревматической ФП в среднем 5% в год, что в 2-7 раз превышает данный показатель в группе лиц без ФП [6,7]. Один из 6 инсультов случается у пациентов с ФП [5].

Уровень летальности у пациентов с ФП примерно вдвое выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, и связан с тяжестью основного заболевания сердца.

ФП часто сочетается со структурными изменениями миокарда, однако известна и ее идиопатическая форма, особенно у молодых пациентов, что связывают с повышенным тонусом блуждающего нерва [4,5]. Исследования в этом направлении велись отечественными учеными с 60-х годов прошлого столетия. Особенностью данного генеза ФП являются зоны «невозбудимости» в пейсмекерных клетках при воздействии ацетилхолина [2, 3].

В настоящее время синтезировано и применяется в клинике большое число антиаритмических препаратов, но ни один из них не отвечает критериям «идеального антиаритмика». Достаточно большое количество кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов существенно ограничивает применение каждого из антиаритмических средств, часто порождая самостоятельные проблемы. Для лечения ФП в клинической практике долгое время применялись, в основном, хинидиноподобные антиа-

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст (лет)	Мужчины (n=128)		Женщины (n=92)		Всего (n=220)	
	Число лиц	%	Число лиц	%	Число лиц	%
40-49	32	25	27	29,35	59	26,82
50-59	58	45,31	33	35,87	91	41,36
60-69	30	23,44	22	23,91	52	23,64
70-79	8	6,25	10	10,87	18	8,18

Таблица 2

Состав больных по нозологии

Нозология	Количество больных	
	Абс.	%
ИБС (ПИКС)	129	58,64
ИБС с гемодинамическими нарушениями, связанными с аритмией	11	5
Артериальная гипертензия	45	20,45
Порок сердца	6	2,73
ХОБЛ, эмфизема легких	12	5,45
Постмиокардитический кардиосклероз	4	1,82
ДКМП	1	0,45
Интоксикация алкоголем	5	2,28
Идиопатические нарушения ритма сердца	7	3,18

ритмические препараты I класса по классификации E. Vaughan-Williams. Так, по результатам многоцентровых популяционных исследований CAST (Cardiac Arrhythmias Trial investigators, 1989, 1992), показано, что длительное применение антиаритмических препаратов IC класса увеличивает смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда [12,14]. Большое количество побочных эффектов существенно ограничивает применение ряда других высокоэффективных препаратов – таких, как амиодарон. Поэтому поиск новых антиаритмических препаратов с высокой клинической эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов остаётся актуальным. Наиболее перспективным в этом направлении представляется поиск антиаритмических средств со свойствами III класса по E. Vaughan-Williams, поскольку широкий спектр антиаритмического действия позволяет рассчитывать на эффективность данных препаратов практически при любых нарушениях ритма сердца [10,11]. Результатом такого поиска явилось разработанное в химико-фармакологическом институте синтезированное соединение, впоследствии получившее название «нибентан». Выпускается в виде 1% раствора для внутривенного введения (ампулы по 2,0 мл). Структурная формула нибентана:

[N-(4-нитробензоил)-N-диэтил-1-фенил-1, 5-пентандиамина гидрохлорид].

Новый антиаритмик III класса нибентан, по данным литературы, является эффективным средством купирования пароксизмов фибрилляции предсердий и суправентрикулярной тахикардии [7, 8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности нибентана, его фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, а также его влияния на перфузию и кинетику миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включено 220 пациентов: 128 мужчин и 92 женщины (средний возраст – 53 года) с нарушениями сердечного ритма в виде ФП (n=128), трепетания предсердий (ТП) (n=52), суправентрикулярной тахикардии (СТ) (n=31), суправентрикулярной экстрасистолии (СЭ) (n=7) (табл. 1).

Основные заболевания, на фоне которых развились нарушения сердечного ритма, представлены в табл. 2. Подгруппы пациентов по длительности нарушения ритма сердца представлены в табл. 3.

Протокол введения нибентана

Применялся 1% раствор нибентана для внутривенного введения. Препарат вводили в периферическую вену через кубитальный катетер. Перед введением дозу нибентана растворяли в 20 мл изотонического раствора NaCl. Болюсное введение продолжалось 5 мин. Всем пациентам за 15 минут до введения препарата выполнялась внутривенная инфузия KCl в дозе 10-15 мг/кг и MgSO4 в дозе 25-30 мг/кг.

Использовали 4 схемы введения нибентана (табл. 4). Шаг введения составлял 15 минут. Условием для применения каждого последующего болюса была неэффективность предыдущего; II и IV схемы предусматривали не только антиаритмический эффект, но и изучение переносимости препарата.

У всех больных, вошедших в исследование, с момента поступления в отделение кардиореанимации осуществлялся контроль за общим состоянием, поведением, частотой дыхания, диурезом, температурой тела, субъективными ощущениями. Проводился непрерывный мониторинг АД, ЧСС с помощью компактных мониторов SMK 250 фирмы «Hellige» (Германия) с фиксацией показателей исходно, через 10, 30, 60 мин от начала введения первого болюса и через 2,

Таблица 3

Подгруппы пациентов по длительности нарушения ритма сердца

Продолжительность	Мерцание предсердий	Трепетание предсердий	Суправентрикулярная тахикардия	Суправентрикулярная экстрасистолия
От 2-х часов до 2-х суток	85	40	24	5
от 2-х суток до 1 месяца	36	12	7	2
от 1-го до 6-ти месяцев	7	-	-	-
Итого	128	52	31	7

Примечание: в таблице не учтены 2 случая ЖТ. 6, 12, 24, 48 ч от начала терапии. В то же время прово-

Таблица 4

Использованные дозы и схема введения нибентана

Схема	Величина болюса, мг/кг	Суммарная доза
I	0,125	0,125
II	0,25	0,25
III	0,25±0,125	0,375
IV	0,25±0,125±0,125	0,5

дился контроль ЭКГ в 12 отведениях (электрокардиограф Cardiotest EK 51 фирмы Hellige, Германия). Для получения более подробной информации о влиянии нибентана на сократительную функцию миокарда, фракцию выброса, делали ЭхоКГ на аппарате «General Electric RX-T400». Холтеровское мониторирование производилось в течение 24 часов с момента введения нибентана. В работе использовали систему «Medilog 4500» («Oxford medical systems», Великобритания) и «Epicardia» («Hellige», Германия).

Оценку влияния нибентана на перфузию и функцию миокарда ЛЖ выполняли на камере для сцинтиграфии фирмы Siemens – E. SAM. Показатели проводимости, возбудимости определяли методом ЧПЭС, стимуляция проводилась отечественным чреспищеводным кардиостимулятором ЭКСПД-Д с подключением командного универсального стимулятора «VHS-20» («Biotronic», Германия). Электролитный баланс: Mg и Ca определяли на аппаратуре фирмы FP – 901M, Labsystems (Финляндия), а K и Na – на аппаратуре фирмы Microlyt kone (Финляндия). Коагулограмму определяли на термостате с прозрачными стеклами (ручной метод).

Реологические показатели крови, АЧТВ, протромбиновое время, КФК, КФК-МВ измерялись по общепринятой методике. Фармакокинетика и фармакодинамика нибентана, а также определение его метаболитов в плазме крови человека изучались методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

В исследование не включались больные, принимавшие в течение двух последних недель сердечные гликозиды, с синдромом слабости синусового узла, АВ блокадами II-III степени, с явлениями почечной и печеночной недостаточности, больные с клиническими признаками острого инфаркта миокарда.

Результаты исследования

Антиаритмическая эффективность нибентана.

У 7 пациентов с частыми предсердными экстрасистолами среднечасовое количество эктопических комплексов на протяжении исходного периода составило 785 ± 90 , а на фоне действия нибентана – 563 ± 103 , т.е. существенно не изменялось. Значимый антиаритмический эффект был отмечен только в одном из 7 случаев, когда количество эктопических комплексов снизилось более, чем на 90% – с 754 до 37 в час. Таким образом, при лечении этого вида аритмий эффективность препарата была признана «неудовлетворительной».

Изучена эффективность нибентана у 31 пациента с суправентрикулярной тахикардией. Из них у 24 нарушения ритма были от 2-х часов до 2-х суток, а у 7 – более 2-х суток. Препарат вводился в дозе 0,125 мг/кг по протоколу. Через 5-7 минут от начала введения наблюдалось восстановление синусового ритма. В 5-ти случаях отмечена неэффективность терапевтической дозы нибентана, что могло быть обусловлено длительностью пароксизма (> 2-х суток). Этим пациентам препарат вводили повторно по схеме II, при этом суммарная доза нибентана составила 0,25 мг/кг.

В целом эффективность нибентана при данном виде аритмии составила 96,8%.

Всем пациентам данной группы вводился нибентан в дозах 0,125 – 0,5 мг/кг, что соответствует I, II, III, IV схемам введения препарата. В целом по группе антиаритмический эффект был достигнут у 80 пациентов из 85 (94,1%). При этом у 3 пациентов ритм был восстановлен в период от 4 до 6 часов от начала терапии. Поскольку нельзя исключить спонтанного купирования пароксизмов, введение препарата в этих 3-х случаях было признано неэффективным. Диапазон эффективных доз составил $0,169 \pm 0,048$ мг/кг, среднее время наступления эффекта – $10,14 \pm 7,1$ мин.

Как следует из табл. 5, у больных с ФП давностью от 2-х часов до 2-х суток эффективность составила 94,1% при среднем времени купирования $10,14 \pm 7,1$ мин.

В группе из 36 пациентов со сроками ФП от 2-х суток до 1-го месяца средняя эффективная доза нибентана составила $0,209 \pm 0,082$ мг/кг, среднее время восстановления синусового ритма – $13,1 \pm 8,1$ мин. Всем

Таблица 5

Антиаритмическая активность нибентана у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий длительностью от 2-х часов до 2-х суток (n=85, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность	Время наступления эффекта, мин.
0,187±0,094	0,169±0,048	94,1	10,14±7,1

Таблица 6

Показатели антиаритмической активности нибентана у больных с фибрилляцией предсердий длительностью более 2-х суток (n=36, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность, %	Время наступления эффекта, мин.
0,221±0,052	0,209±0,082	77,8	13,1± 8,1

Таблица 7

Показатели антиаритмической эффективности нибентана у больных с фибрилляцией предсердий от 1 до 6 месяцев (n=7, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность %	Время наступления эффекта, мин.
0,392±0,056	0,425±0,018	71	41,1±1,5

Таблица 8

Показатели антиаритмической активности нибентана у больных с пароксизмальной формой трепетания предсердий длительностью от 2-х часов до 2-х суток. (n=40, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность %	Время наступления эффекта, мин.
0,225±0,032	0,203±0,057	87,5	13,22±8,5

Таблица 9

Показатели антиаритмической активности нибентана у больных с трепетанием предсердий длительностью от 2 суток до 1 месяца (n=12, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность %	Время наступления эффекта, мин.
0,260 ±0,042	0,262±0,053	83,3	28,2±6,7

пациентам вводился препарат по I схеме, эффективной она оказалась у 17 больных; 19-ти пациентам нибентан вводился по II схеме, эффект был получен у 5 больных, величина болюса составила 0,25мг/кг; 14-ти пациентам нибентан вводили по III схеме, и эффект купирования ФП отмечался у 4-х больных. IV схему введения применяли у 10 пациентов, но эффект был выражен только у 2-х больных. Как видно из табл. 6, при применении всех схем введения у больных данной группы антиаритмическая эффективность нибентана составила 77,8% (у 28 из 36 пациентов).

В табл. 7 представлена группа из 7 пациентов с ФП длительностью до 6 месяцев. Антиаритмическая эффективность нибентана в этой группе составила 71%. Двум пациентам были введены болюсы нибентана, соответствующие I и II схемам, которые оказались неэффективными. Двум больным вводился нибентан по III схеме, и двум – по IV схеме, что привело к восстановлению синусового ритма. Среднее время восстановления синусового ритма составило 41,1±1,5 мин, средняя эффективная доза – 0,425±0,018 мг/кг.

Антиаритмическая эффективность нибентана оценена у 52-х пациентов с трепетанием предсердий.

Как видно из табл. 8, эффективность нибентана у

40 пациентов с пароксизмом ТП от 2-х часов до 2-х суток составила 87,5% (у 35 из 40). I схема введения нибентана оказалась эффективной у 19 больных, II схема – у 7 больных, III – у 6 и IV – у 3-х. Средняя эффективная доза составила 0,203 мг/кг, а среднее время купирования пароксизма ТП – 13,22 минуты.

Как следует из табл. 9, в группе пациентов с ТП от 2-х суток до 1 месяца в 10 случаях из 12 был восстановлен синусовый ритм, что составляет 83,3%. При этом средняя эффективная доза нибентана составила 0,262 мг/кг, а среднее время восстановления синусового ритма – 28,2 мин.

Таким образом, у пациентов с пароксизмом ФП сроком от 2-х часов до 2-х суток средняя эффективная доза нибентана составила 0,169 мг/кг, а с пароксизмом ТП этих же сроков средняя эффективная доза была 0,203 мг/кг, т.е. доза препарата была достоверно ниже при купировании ФП, чем при ТП ($p < 0,05$). У пациентов с персистирующей формой ФП и ТП от 2 суток до 1 месяца отмечалась недостоверная тенденция к увеличению средней эффективной дозы: при ФП она составила 0,209±0,082 мг/кг, а при ТП – 0,262 ± 0,053мг/кг ($p > 0,05$). Средние эффективные дозы при ФП давностью от 1 до 6 мес. составили 0,425мг/кг, а синусовый ритм восстановился у 5 из 7

Таблица 10

Влияние нибентана на перфузию и кинетику миокарда ЛЖ

Код пациентов	Индекс нарушения перфузии		Индекс нарушения функции эндокарда		Индекс нарушения кинетики миокарда	
	покой	нибентан	покой	нибентан	покой	нибентан
С	0	0	0	1	4	22
Б	9	4	6	5	6	5
Б	18	14	0	2	18	28
Т	0	3	13	16	9	15
Т	7	2	6	0	12	5
К	12	5	2	1	17	4
С	34	38	26	23	43	41
С	11	10	29	31	14	12
П	13	11	16	11	4	6
Т	21	21	13	27	18	21
Б	26	25	47	47	44	40
К	14	6	3	1	17	6

Таблица 11

Динамика SCORE (метод статистики меток)

Индекс нарушения перфузии	Индекс нарушения функции эндокарда	Индекс нарушения кинетики миокарда
0	±1	±18
-5	-1	-1
-4	±2	±10
±3	±4	±6
-5	-6	-7
-7	-1	-13
±4	-3	-2
-1	±2	-2
-2	-4	±2
0	±14	±3
-8	-2	-11
-1	0	-1
Сумма -26	±6	±2

пациентов. Значимых различий доз внутри группы больных с постоянной формой ФП и ТП не было.

Антиаритмическая эффективность нибентана у пациентов с пароксизмальной формой ФП при дозе 0,125 мг/кг приближается к 70%, тогда как у больных с постоянной формой ФП (сроком от 1 до 6 мес.) эффективность этой дозы существенно ниже, около 30%. При всех сроках мерцания, трепетания предсердий эффективность нибентана возрастала при увеличении дозы от 0,125 до 0,375 мг/кг, однако при применении дозы 0,25 мг/кг колебалась от 30% до 95%.

У пациентов с ФП от 2-х часов до 2-х суток среднее время купирования пароксизма колебалось от 3 до 64 минут и составило, в среднем, 10,17±7,1 мин.

У пациентов с ФП от 2-х суток до 1-го месяца среднее время от начала введения нибентана до восстановления синусового ритма колебалось в пределах от 2 до 54 минут (среднее время купирования – 13,1±8,1 мин).

При купировании ФП сроком от 1-го до 6 месяцев время купирования приступа было продолжительнее,

чем при пароксизмальной форме и составило, в среднем, 41,1±1,5 мин ($p < 0,001$).

Время купирования пароксизмов ТП сроком от 2-х часов до 2-х суток колебалось в пределах от 4 до 64 минут (среднее время составило 13,22±8,5 мин).

У пациентов с ТП сроком от 2-х суток до 1-го месяца время от начала введения и до восстановления синусового ритма колебалось в пределах от 4 до 54 минут (среднее время купирования составило 28,2±6,7 мин).

Нами проанализирована зависимость эффективности нибентана от величины левого предсердия (ЛП) у больных с пароксизмальной и постоянной формами мерцания и трепетания предсердий. Так, в группе больных с ФП сроком от 2-х часов до 2-х суток препарат был эффективен у 80 пациентов из 85 (94,1%). При этом у пациентов с увеличенным ЛП (средний размер ЛП=4,38 см) эффективность нибентана составила 68,7%, а в группе с нормальными размерами ЛП (средний размер ЛП = 3,6 см) – 78,5%. Средние эффективные дозы нибентана в обеих груп-

Таблица 12

Показатели сократительной функции миокарда, по данным ЭхоКГ, у больных до и после введения нибентана (n=10, M±sd)

Время, мин	ИКДО, мл/м ²	ИКСО мл/м ²	ФВ, %
0	63,7±4,8	26,3±2,3	60,3±2,4
30	63,0±3,1	24,71±1,5	61,2±2,0
120	63,0±3,3	24,81 ±1,9	60,4±1,6

Таблица 13

Динамика показателей электролитов на фоне введения нибентана

Показатели	Исходно	Через 15 минут	Через 24 часа
Калий, Мм/л	4,5±0,1	4,1±0,1	4,4±0,2
Кальций, Мм/л	2,35±0,3	2,44±0,3	2,30±0,1
Натрий, Мм/л	144,7±0,7	144,3±0,6	145±0,7

Таблица 14

Динамика показателей Mg на фоне введения нибентана (n=40, M±sd)

До введения (Мм/л)	Через 15 минут после введения нибентана (Мм/л)	Через 24 часа (Мм/л)
0,86±0,008	1,23±0,3	0,85±0,076

пах, соответственно, составили 0,162±0,025 и 0,173±0,034 мг/кг, т.е. были несколько выше в группе больных с нормальными размерами ЛП.

При ТП сроком от 2-х часов до 2-х суток синусовый ритм сердца был восстановлен на фоне введения нибентана у 35 пациентов (87,5%) имевших нормальные размеры Л.П, в среднем 3,65 см. Средняя эффективная доза составила 0,203±0,057 мг/кг.

Нибентан был эффективен у 5 из 7 пациентов с ФП сроком от 1-го до 6-ти месяцев (71%). При этом в группе больных с увеличенным ЛП(средний размер ЛП=4,82 см) эффективность препарата составила 81,1%, а в группе с нормальными размерами ЛП(средний размер ЛП=3,54 см) – 62,4%. Средние эффективные дозы нибентана в обеих группах соответственно составили 0,392±0,056 и 0,425±0,018 мг/кг, т.е. были выше в группе больных с нормальными размерами ЛП.

Нибентан продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с ТП сроком от 2-х суток до 1-го месяца. Купирующий эффект был достигнут у 10 из 12 пациентов (83,3%). При этом в группе больных с увеличенным ЛП (средний размер =4,95 см) эффективность препарата составила 80%, а в группе с нормальными размерами ЛП (средний размер ЛП=3,54 см) – 100%. Средние эффективные дозы нибентана в обеих группах составили 0,262 ±0,053 и 0,234±0,034 мг/кг, т.е. были незначительно выше в группе больных с увеличенными размерами ЛП. У 2-х пациентов, у которых синусовый ритм сердца не был восстановлен, размер ЛП был равен 5,5 см, т.е. был значительно выше нормы.

В 2 случаях из 220 восстановление синусового ритма проходило через период 2-5 сек асистолии. У 3-х пациентов синусовый ритм восстанавливался через 30 -120 мин периода AV- узлового ритма.

Влияние нибентана на показатели сердечного ритма

Влияние нибентана на частоту сердечных сокращений во время купирования ФП/ТП, а также после восстановления синусового ритма исследовали у 50 больных. У 35 пациентов во время купирования ФП отмечалось снижение ЧЖС уже на 1-2 мин после начала введения нибентана, а сразу после восстановления синусового ритма у 22 пациентов ЧСС был 45-55 в /мин. При купировании ТП 2:1 в процессе введения нибентана отмечалось снижение ЧЖС с изменением коэффициента проведения от 2:1 до 3:1,4:1, а затем наступало восстановление синусового ритма. У 7 больных после купирования ФП/ТП на протяжении первого часа наблюдалась синусовая брадикардия с ЧСС 23-44 в /мин. У 3 из 7 брадикардия сопровождалась гипотензией до 90/60 мм рт.ст. со спонтанным восстановлением АД уже через 0,5-1,5 часа. Указанные изменения сохранялись более 6 ч с нормализацией ЧСС. Имевшие место брадикардия и артериальная гипотензия не требовали медикаментозной коррекции.

Влияние нибентана на показатели проводимости

Нибентан не вызывал значимых изменений PQ и продолжительности комплекса QRS. Продолжительность интервала PQ после восстановления синусового ритма изменялась в течение 30 минут с 163± 9 мс до 172±10 мс. Увеличение абсолютной продолжительности интервалов QT регистрировалось с 3-5 минуты от начала введения препарата. Изменения продолжали отмечаться в течение 20-30 минут при увеличении интервала QT до 595,63 мс. Удлинение интервала QT сохранялось на протяжении 12 часов с последующим возвращением к исходному значению через 24 часа. С целью изучения влияния нибентана на функцию синусового узла и

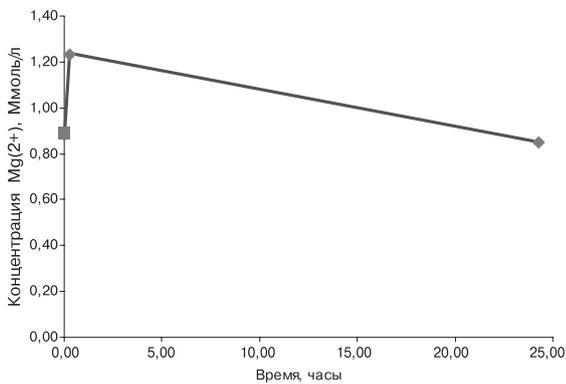


Рис. 1.

время проведения по АВ-узлу 10 пациентам проводили ЧПЭС на фоне синусового ритма и анализировали изменения показателей среднего сердечного цикла (ССЦ), время восстановления синусового узла (ВВСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), а также «точки Венкебаха». Исходно у всех пациентов стимуляция предсердий приводила к развитию АВ блокады II степени на уровне АВ-узла. После введения нибентана тот же уровень блокады (АВ-узел) наблюдался у 6 больных, а значения «точки Венкебаха» снизились от 190 имп/мин до 155 имп/мин. Влияние нибентана на функцию синусового узла проявилось умеренно: так, ССЦ удлинился, в среднем, от 675 мс до 735 мс (на 8,2%), но при этом КВВФСУ уменьшилось на 14,3% (в среднем от 318 мс до 275 мс). Наиболее специфичным влиянием нибентана на показатели ЭКГ было появление у 93% больных зубца U, одновременно со снижением амплитуды зубца T в отведениях V1 – V6. Зубец U обычно появлялся через 3-5 минут от начала введения препарата. Максимальное значение средней амплитуды зубца U отмечено на 30-й минуте от начала введения препарата и соответствовало 0,267 мВ. Через 5-6 часов от начала введения препарата зубцы U регистрировались у 90% больных, к 24-часу у – 25%, а через 48 часов они полностью исчезали. У большинства больных на фоне действия нибентана наблюда-

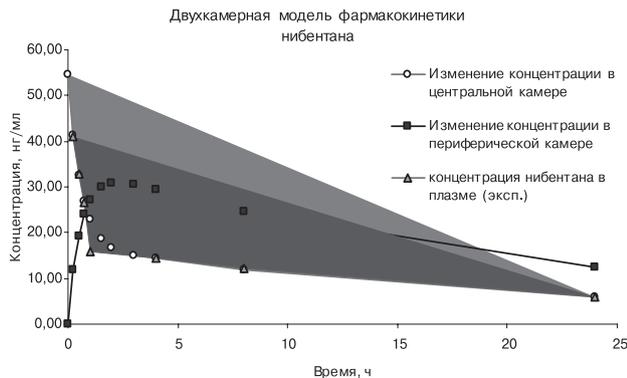


Рис. 3.

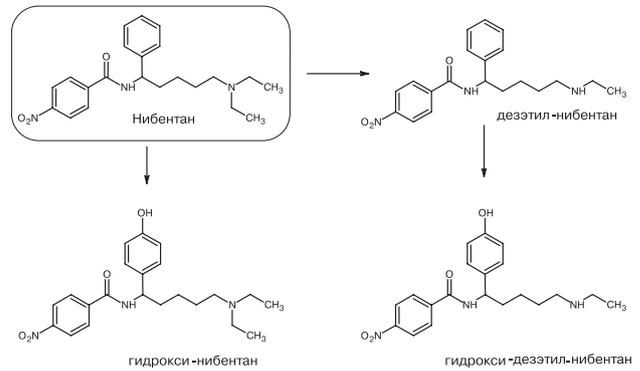


Рис. 2. Схема метаболизма нибентана

лось снижение амплитуды зубца T, а у 87% больных после введения препарата появлялись отрицательные зубцы T в грудных отведениях. Отрицательные зубцы T возникали на фоне и после купирования пароксизмов ФП, ТП, СВТ.

Влияние нибентана на перфузию и функции миокарда ЛЖ

В связи с тем, что после введения нибентана регистрировались отрицательные зубцы T, проведена оценка перфузии и функции миокарда левого желудочка при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc 99- тетрофосмином (препарат для оценки перфузии), синхронизированной с ЭКГ. В исследование вошли 12 пациентов с ИБС и синусовым ритмом. В табл.10 приведены данные исследования до и после терапевтической дозы нибентана, выраженные в расчетных индексах. При этом отрицательные значения индексов отражают ухудшение функции ЛЖ..

Как показано в табл. 11, в ответ на введение нибентана достоверных локальных переходящих дефектов перфузии ЛЖ не выявлено (SCORE > 8). Более того, у 10 из 12 пациентов отмечалась тенденция к улучшению равномерности распределения перфузии. В то же время при оценке нарушений кровоснабжения эндокарда и кинетики стенки ЛЖ улучшение отмечено у 7 из 12 пациентов.

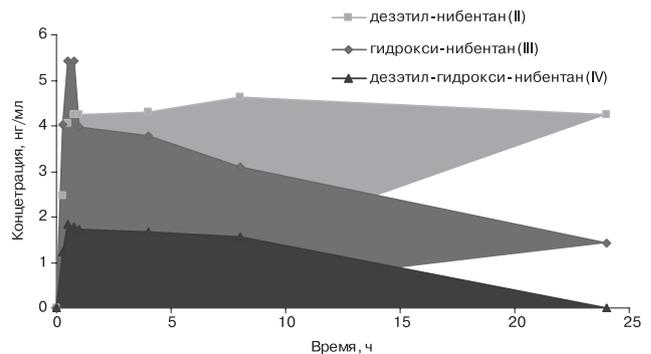


Рис. 4.

Влияние нибентана на гемодинамику

Из 220 случаев применения нибентана значимая артериальная гипотензия отмечалась в 3 случаях на фоне брадикардии сразу после восстановления синусового ритма с восстановлением исходного АД в течение 0,5-1,5 часа. Изучение влияния нибентана на сократительную функцию сердца проведено с помощью ЭхоКГ у 10 пациентов. У всех 10 больных при введении препарата в дозе 0,125 мг/кг-0,5 мг/кг как индивидуальные, так и среднegrupповые значения показателей сократительной функции миокарда ЛЖ существенно не изменялись и сохранялись в пределах нормальных значений (табл.12)

Как видно из табл. 13, нибентан существенно не влиял на плазменные показатели Са, К, Na, оставшиеся в пределах физиологических значений как до, так и после введения нибентана.

Для изучения возможной взаимосвязи концентрации ионов Mg в плазме и потенциального аритмогенного действия нибентана, группе пациентов из 40 человек (табл. 14), которым при введении нибентана не вводился сульфат магния.

Изменение концентрации Mg в плазме характеризовалось тенденцией к его повышению через 15 минут после введения препарата (от 0,61 Мм/л до 2,18 Мм/л, в среднем $1,23 \pm 0,3$ Ммоль/л) $p < 0,05$. Эта тенденция сохранялась на протяжении 8 часов, затем через 24 часа показатели возвращались к физиологической норме – в среднем, $0,85 \pm 0,07,6$ (рис. 1). Из 40 пациентов у 9 уровень Mg при введении нибентана не изменялся.

Изменения уровня Mg плазмы крови сочетались с увеличением интервала QT более 600 мс, а также пробежками ЖТ. И увеличением времени купирования нарушений ритма сердца от 40 мин до 4-х часов.

Фармакокинетика нибентана

Фармакокинетика нибентана изучалась у 20 пациентов с пароксизмами ФП (n=15) и ТП (n=5) длительностью от 2-х часов до 2-х суток. Концентрация нибентана в плазме крови определялась до введения нибентана (фон), затем через 15, 30, 45 мин., 1 ч, 4 ч, 8 ч, 24 часа от начала введения. Установлено, что в

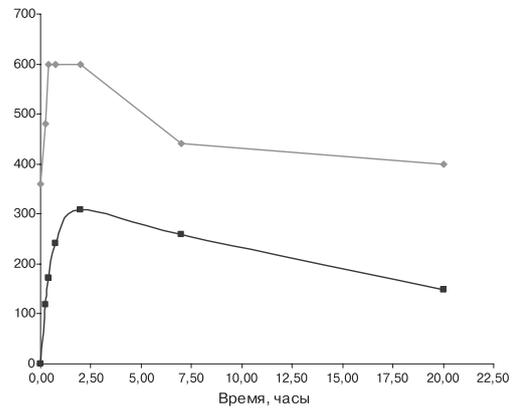


Рис. 5.

плазме крови масс-спектр самого нибентана состоит всего из одного характерного иона, это протонированный молекулярный ион $[M \pm H]^{\pm} - 384$ m/z. Полученный масс-спектр и время удерживания полностью совпадают с масс-спектром и временем удерживания стандартного раствора нибентана.

Идентификация метаболитов нибентана основывалась на ВЭЖХ-МС спектрах. Неизмененный нибентан (I) (рис. 4) выходит из колонки на 15 мин, молекулярный ион – 384 m/z. Моно-гидрокси-метаболит (III) с молекулярным ионом – 400 m/z выходит на 11,8 мин. Дезэтил-метаболит (II) с молекулярным ионом – 356 m/z выходит из хроматографической колонки на 14,1 мин, и дезэтил-гидрокси-метаболит (IV) с молекулярным ионом – 372 m/z выходит на 10,8 мин.

Таким образом, полученные результаты показывают, что в плазме крови человека после приема нибентана присутствуют его моно-гидроксилированный, дезэтилированный и дезэтил-гидроксилированный метаболиты. *Дезэтилированный и дезэтил-гидроксилированный метаболиты были найдены в плазме крови человека впервые.*

Предполагаемая схема метаболизма нибентана представлена на рис. 2. При проведении сравнительного анализа различных методов пробоподготовки было показано, что нибентан и дезэтилированный метаболит выводятся из организма в свободном виде,

Таблица 15

Зависимости длительности нарушений ритма, эффективной дозы нибентана и времени купирования нарушения ритма сердца

Вид нарушения ритма сердца	Эффективная доза нибентана мг/кг	Время купирования, мин
ФП от 2ч до 2-х суток	0,169	10,14
ФП от 2 сут. до 1 мес.	0,209	13,1
ФП от 1 мес. до 6 мес.	0,425	41,1
ТП от 2ч до 2-х суток	0,203	13,22
ТП от 2 сут. до 1 мес.	0,262	28,2
ТП от 1 мес. до 6 мес.	-	-

а его гидроксированные метаболиты на 70-80% – в свободном виде, на 10-20% – в виде глюкуроновых кислот и на 10% – в виде сульфатов.

Как видно из рис. 3, концентрация нибентана в центральной камере и плазме крови снижается уже к 1-му часу, тогда как к этому времени отмечается резкий рост концентрации препарата в периферической камере и достигает своего максимума к 2-3 часам, постепенно концентрация нибентана снижается к 24 часу.

На рис. 4 показана концентрация и время существования идентифицированных нами метаболитов нибентана. Самый максимально быстро нарастающий в плазме человека метаболит нибентана – это гидрокси-нибентан. Его пик отмечается на 10-й минуте, затем к исходу 1-го часа уменьшается с 6 до 3,75 нг/мл, к 6-му часу – 2,88 нг/мл и затем практически концентрация гидрокси-нибентана к 18 часу становится ниже 0,89 нг/мл. В связи с данным наблюдением можно предположить, что антиаритмический эффект нибентана связан именно с этим метаболитом, т.к. среднее время купирования ФП и ТП происходит в среднем к 10-15 минуте. В это же время отмечается резкий подъем концентрации ионов $MgSO_4$ в плазме крови в от 0,61 Мм/л до 2,18 Мм/л, в среднем: $1,23 \pm 0,3$ Ммоль/л (рис. 1). По данным ЭКГ мониторинга, происходит увеличение интервала Q-T (в отдельных случаях до 600 мс). Однако дальнейшее увеличение интервала Q-T зависит от дезэтил-нибентана, концентрация которого нарастает к 40-й минуте, а его пик – к 6-му часу до 5,5 нг/мл. и плато дезэтил-нибентана держится неизменно в течение суток. В связи с этим можно предположить, что купирование нарушения ритма, (как ФП, так и ТП) в сроки одного часа и более происходит именно под действием дезэтил – нибентана. Можно полагать, что проаритмогенный эффект зависит тоже от этого метаболита. Связь длительности интервала Q-T с концентрацией нибентана в плазме крови показана на рис. 5.

В эксперименте на животных (Розенштраух Л.В. и соавт., 2002) показано дозозависимое влияние нибентана на эффективные рефрактерные периоды предсердий (ПЭРП) и желудочков (ЖЭРП). Показано также увеличение рефрактерных периодов после введения нибентана в дозе 0,25 мг/кг, через 4,5 часа сохраняется 51% эффекта препарата в предсердиях и 64% – в желудочках.

Наше исследование по изучению фармакокинетики нибентана полностью соответствуют литературным данным. Эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, изученные на сердце собак коррелируют с концентрациями в плазме обнаруженных нами метаболитов в плазме крови человека после внутривенного введения нибентана пациентам в дозе 0,125 мг/кг.

Обсуждение

В нашем исследовании показано, что антиаритмический препарат III класса нибентан при внутривенном введении в дозах от 0,125 мг/кг до 0,375 мг/кг оказывает выраженный антиаритмический эффект при лечении пароксизмов суправентрикулярных тахикардий.

В табл. 15 представлены данные зависимости длительности нарушений ритма, эффективной дозы нибентана и времени купирования нарушения ритма сердца.

Эффективность при ФП от 2-х часов до 2-х суток составила 94,2%; при ФП до 1-го месяца – 77,8%, при ФП более 1-го месяца (до 6 мес) эффективность = 71%.

Эффективность при ТП от 2-х часов до 2-х суток – 87,5%, при ТП от 2-х суток до месяца – 83,3%.

Исследование показало, что эффективность нибентана возрастает в диапазоне доз от 0,125 мг/кг до 0,375 мг/кг. Для восстановления ритма при ФП требуются меньшие дозы препарата, чем у пациентов с мерцанием предсердий, а при пароксизмальных формах аритмии – меньшие дозы, чем при постоянных. Терапию целесообразно начинать с меньшей дозы – 0,125 мг/кг, постепенно увеличивая ее с учетом состояния пациента и показателей ЭКГ. В связи с этим оптимальная схема введения нибентана предусматривает по показаниям последовательное введение трех болюсов препарата по 0,125 мг/кг с интервалом 15-20 мин. Средняя доза в наших наблюдениях составила 0,25 мг/кг, однако, чем больше давность нарушения ритма, тем большая доза требовалась для его купирования. Этим можно объяснить увеличение интервала Q-Tс в среднем на $34,8 \pm 14,6\%$. Замедление реполяризации миокарда желудочков сопровождается не только увеличением интервала Q-Tс (корректированный) на ЭКГ, но и снижением амплитуды зубцов Т. Также отмечается появление зубца U, которое наблюдалось практически у всех больных в грудных отведениях ЭКГ. Появление зубца U в настоящее время связывают с феноменом «ранней постдеполяризации», проявляющимся во 2-й или 3-й фазе потенциала действия желудочковых волокон миокарда и, как полагают, обусловленным током кальция внутрь клетки [8,9].

Нибентан вызывал снижение ЧСС. Причины брадикардического действия препаратов III класса не совсем ясны. Предполагают, что оно обусловлено нарастанием времени достижения максимального диастолического потенциала вследствие увеличения продолжительности потенциала действия клеток синусового узла. Снижение под действием нибентана частоты волн мерцания, трепетания предсердий можно объяснить с позиции замедления проведения возбуждения в предсердиях вследствие увеличения относи-

тельного рефрактерного периода предсердных волокон.

При помощи метода томосцинтиграфии установлено, что появление отрицательного зубца Т не имеет ишемической природы, а, вероятно, связано с действием нибентана на ионные каналы. Более того, у 10 пациентов отмечена тенденция к улучшению перфузии и кинетики миокарда ЛЖ. Можно предположить, что это обусловлено нарастанием времени диастолической релаксации и, как следствие, улучшением кровоснабжения миокарда.

Среди 220 наблюдений отмечались случаи желудочковой экстрасистолии, пробежки желудочковой тахикардии по 6-9 комплексов. Наиболее серьезным побочным эффектом было развитие 7 случаев желудочковой тахикардии типа «пируэт», купированных дополнительным введением магния сульфата или ЭИТ и восстановление синусового ритма через кратковременную асистолию. У 3-х пациентов отмечалась гипотензия на фоне брадикардии после введения нибентана, не требующая медикаментозной коррекции.

Возможность развития желудочковой тахикардии и кратковременной асистолии при медикаментозной кардиоверсии нибентаном требует его применения в условиях кардиореанимационного отделения (блока интенсивной терапии).

Выводы

1. Отечественный препарат нибентан, вводимый из расчета 0,125 - 0,250 мг/кг, является эффективным антиаритмическим средством для купирования суправентрикулярных нарушений ритма. Нибентан может быть рекомендован для клинического применения в неотложной кардиологической практике, в условиях специализированных блоков и отделений кардиореанимации.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть (Рекомендации Европейского Кардиологического Общества) / Под ред. проф. Н.А. Мазур — М.: Медпрактика-М, - 2003. с.-4-29.
2. Розенштраух Л.В., Юрьев С.А., Юшманова-Ракова А.В. Наблюдения за активностью волокон венозного синуса, предсердий и желудочка при пароксизмах аритмий, возникающих на фоне вагусного торможения // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1967. LIII-№7, с.-801-807.
3. Розенштраух Л.В., Юшманова А.В., Удельнов М.Г. Сопоставление мембранных потенциалов в двух пунктах предсердий при аритмиях нейрогенной природы // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1969, LV-№1, с.-55-61.
4. Розенштраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова А.В. Связь между образованием «проводящих коридоров» в заторможенных вагусом зонах и развитием аритмий // Биофизика. 1972, том XVII, вып. 6, с.-1098-1103.
5. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий // Кардиология. 1994. №5, с.45-53.
6. Виноградова Т.М., Юзюк Т.Н., Федоров В.В. и др. Возникновение локальной невозбудимости в синусовом узле при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов // Кардиология. 1995. №4, с.- 34-42.

2. Нибентан не оказывает значимого гипотензивного воздействия и может быть препаратом выбора для купирования пароксизмов суправентрикулярных аритмий у больных с артериальной гипотонией, включая случаи аритмогенного коллапса.

3. Введение нибентана не приводит к нарушениям перфузии миокарда у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом.

4. В ряде случаев для стойкого купирования суправентрикулярной аритмии необходимо повторное введение нибентана, что не приводит к ухудшению состояния больных и к усилению побочных эффектов.

5. Длительность нарушения ритма сердца прямо коррелирует с эффективной дозой нибентана и временем купирования аритмии.

6. Фармакокинетика и динамика плазменной концентрации нибентана и его метаболитов во времени совпадают с началом антиаритмического действия (7,5-15 мин.), удлинением интервала QT до 600 мс в течение 10-15 часов после восстановления синусового ритма и последующей нормализацией QT к 24 часам.

7. При исследовании фармакокинетики и метаболизма нибентана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии — было выявлено 3 его метаболита — гидрокси-метаболит (III), дезэтил-метаболит (II) и дезэтил-гидрокси-метаболит (IV). Основным и долгоживущим метаболитом нибентана является дезэтилированный метаболит (II). Дезэтилированный- и дезэтил-гидроксилированный метаболиты были определены в плазме крови человека впервые.

8. При введении нибентана в дозе 0,125 мг/кг отмечалось 7 случаев ЖТ типа «пируэт». При исследовании экстракардиальных эффектов нибентана значимых осложнений не зафиксировано.

7. Федоров В.В., Виноградова Т.М., Богданов К.Ю., Розенштраух Л.В. Холинолитическая активность антиаритмического препарата «нибентан» // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1999. 85-№3. с.-383-393.
8. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 1. Исследование переносимости // Кардиология. 1995. №9, с.-4-15.
9. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нибентана- нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение №2. Эффективность препарата у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма // Кардиология. 1996. №6, с.-28-37.
10. Розенштраух Л.В., Руда М.Я., Голицын С.П. и др. Новый отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан: от экспериментальных исследований к клинической практике // Кардиология. 2003. №6, с.-66-68.
11. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Нибентан предотвращает развитие фибрилляции предсердий, вызываемой у собак введением ацетилхолина в артерию синусового узла // Кардиология. 2000. №4, с.-53-61.
12. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Изучение отрицательного хронотропного действия нового отечест-

- венного антиаритмического препарата III класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях *in vitro* и *vivo*//Кардиология. 2000, №2, с-37-47.
13. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак// Кардиология. 1999, №3, ст. 45-55.
14. Голицын С.П. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями. Актовые лекции. Москва 2002.

Abstract

Clinical effectiveness of a new Russian antiarrhythmic agent nibentan, Class III, was studied in various supraventricular arrhythmias. In total, 220 patients with atrial fibrillation (AF), atrial flutter (AFL), supraventricular tachycardia (SVT) and frequent supraventricular extrasystoles (SVE) were examined. ECG monitoring and echocardiography data, electrolyte balance and blood biochemistry were assessed. Left ventricular myocardial kinetics and perfusion were studied by computed Tc-99 scintigraphy (Siemens-E. CAM camera, two detectors, 90 degree rotation, 16 gates per cardiac cycle; data analysis with 4DM spect program). Nibentan pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as its metabolite levels, were measured with highly effective chromatography-mass spectrometry.

Nibentan was highly effective in various supraventricular arrhythmias, without affecting central hemodynamics or left ventricular perfusion. There was a positive correlation between nibentan administration time, its active metabolite detection, plasma Mg level increase, and QT interval elongation.

Conclusion: Nibentan, a new antiarrhythmic agent, is highly effective for supraventricular paroxysmal arrhythmias (AF, AFL, SVT) management. Due to long QT and ventricular tachycardia risk, nibentan should be administered at cardiac resuscitation departments or intensive care units only.

Keywords: Cardiac rhythm, supraventricular arrhythmias, nibentan, effectiveness, pharmacokinetics.

Поступила 10/03-2007