

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИБЕНТАНА ПРИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ)

И.А. Латфуллин, Р.Ф. Гайфуллина

Кафедра внутренних болезней №2 Казанского государственного медицинского Университета Россздрава

Применение антиаритмического препарата III класса нибентана при наджелудочковых нарушениях ритма у больных ишемической болезнью сердца (экспериментальное и клинико-морфологическое обоснование)

И.А. Латфуллин, Р.Ф. Гайфуллина

Кафедра внутренних болезней №2 Казанского государственного медицинского Университета Россздрава

Цель. Оценить антиаритмическую эффективность нибентана (Верофарм, Россия) антиаритмического препарата III класса при купировании наджелудочковых нарушений ритма (ННР) сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Определить морфологические изменения миокарда при ИБС с ННР. Уточнить инотропные свойства нибентана в эксперименте.

Материал и методы. Под наблюдением находились 55 больных ИБС с различными ННР. У 41 больного была сердечная недостаточность (СН) III функционального класса. Еще у 14 больных был острый инфаркт миокарда (ОИМ). Купирование ННР проводили 1% раствором нибентана в дозе 0,125 мг/кг массы тела больного. После восстановления синусового ритма для профилактики рецидивов ННР всем пациентам назначался сotalol по 80 мг в сутки в два приема.

In vitro на миокарде 10 здоровых крыс и 10 резецированных полосках миокарда больных ИБС (полученных во время оперативного вмешательства) оценивали изменение силы сокращения миокарда на установке PowerLab (ADInstruments, Австралия) в ответ на нибентан в трех дозах 4, 6 и 8 мкМ. Эти дозы соответствуют дозам 0,125, 0,2 и 0,250 мг/кг, которые рекомендованы для клинической практики.

Провели гистологическое исследование аутопсийного материала миокарда предсердий больных ИБС, у которых имеется или отсутствует ННР. Использовали также метод фазово-контрастной и люминисцентной микроскопии.

Результаты. У больных СН нибентан позволил восстановить синусовый ритм у 92,67% больных. У 3 больных с персистирующей формой мерцательной аритмии препарат был неэффективен. При введении нибентана не наблюдалось значимого снижения АД, ЧСС замедлялась на 26,5%. При ОИМ нибентан восстанавливал синусовый ритм у 85,7% больных. Не удалось восстановить синусовый ритм у 2 больных с персистирующей формой мерцательной аритмии.

Экспериментальные исследования выявили, что сила сокращения миокарда здоровых крыс увеличивалась в ответ на нибентан в дозах 4 и 6 мкМ и снижалась в ответ на дозу 8 мкМ. Напротив, сила сокращения миокарда больных ИБС снижалась в ответ на нибентан по мере увеличения дозы.

При гистологическом исследовании в миокарде предсердий больных ИБС с ННР, по сравнению с миокардом больных ИБС без ННР, было обнаружено преобладание следующих проявлений: фибролипоматоза, мелкоочагового и диффузного фиброза и склероза, хаотического расположения пучков кардиомиоцитов, мышечно-эластической гиперплазии интимы сосудов, явлений контрактурной дегенерации (при фазово-контрастной микроскопии).

Заключение. Нибентан при болюсном внутривенном введении в дозе 0,125 мг/кг является эффективным средством купирования ННР у больных ИБС с СН и у больных ОИМ. Он не влияет существенно на АД. По данным экспериментального исследования доза нибентана 0,125 мг/кг является оптимальной с точки зрения влияния на инотропную функцию миокарда. Более выраженные гистологические изменения миокарда предсердий могут быть причиной ННР.

Ключевые слова: нибентан, антиаритмические препараты III класса, наджелудочковые нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, сила сокращения миокарда.

РФК 2006; 1: 41–46

Supraventricular rhythm disturbances treatment with antiarrhythmic drug III class Nibentan in patients with ischemic heart disease (experimental, clinical and morphological evidences)

I.A. Latfullin, R.F. Gaifullina

Department of internal medicine N 2, Kazan State Medical University

Aim. To evaluate antiarrhythmic efficiency of Nibentan (Verofarm, Russia), antiarrhythmic drug III class, in supraventricular rhythm disturbances (SRD) relief in patients with ischemic heart disease (IHD). To assess morphological changes of myocardium in IHD with SRD. To specify inotropic characteristics of nibentan in experiment.

Material and methods. 55 patients with IHD with different SRD were studied. 41 patients had heart failure (HF) of III functional class. 14 other patients suffered acute myocardial infarction (AMI). SRD relief was achieved with 1% solution of nibentan in dose of 0.125 mg/kg patient's weight. After sinus rhythm recovery all patients received sotalol 80 mg twice a day to prevent SRD relapses.

In vitro on myocardium of 10 healthy rats and 10 sliced myocardium strips of IHD patients (obtained during surgical intervention) changes in myocardium contraction intensity were assessed with PowerLab plant (ADInstruments, Australia) as a reaction on nibentan in doses of 4, 6 and 8 mкM. These doses correspond to doses of 0.125, 0.2 and 0.250 mg/kg, which are recommended for clinical practice.

Histological study of autopsy materials of atrium myocardium of IHD patients with and without SRD was carried out. Phase-contrast and luminescent microscopy was also used.

Results. Nibentan treatment lead to sinus rhythm recovery in 92.67% of HF patients. In 3 patients with persistent auricular fibrillation the drug was inefficient. Nibentan therapy did not result in blood pressure reduction. Heart rate decreased in 26.5%. Nibentan recovered sinus rhythm in 85.7% of AMI patients. Sinus rhythm didn't recover in 2 patients with persistent auricular fibrillation.

Experimental studies revealed that myocardium contraction intensity in healthy rats increased at nibentan 4 and 6 mкM, and decreased at nibentan 8 mкM. Myocardium contraction intensity in IHD patients was decreasing while nibentan dose was growing.

Histological study of auricular myocardium in IHD patients with SRD compared to myocardium in IHD patients without SRD, showed predominance of the following characteristics: fibrolipomatosis, focal and diffusive fibrosis and sclerosis, chaotic allocation of cardiac cells, muscular-elastic hyperplasia of vascular intima, contractile degeneration (at phase-contrast microscopy).

Conclusion. Nibentan in bolus i.v. administration in dose of 0.125 mg/kg is effective drug for SRD relief in patients with IHD with HF and in patients with AMI. It doesn't affect BP significantly. According to data of experiments dose of nibentan 0.125mg/kg is optimal for inotropic function of myocardium. More significant histological changes in auricular myocardium can be the reason of SRD.

Key words: nibentan, antiarrhythmic III class drugs, supraventricular rhythm disturbances, ischemic heart disease, heart failure, myocardial infarction, myocardium contraction intensity.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:41–46

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из наиболее частых причин развития и поддержания различных нарушений ритма сердца, в том числе и наджелудочковых, к которым относятся мерцательная аритмия (МА), трепетание предсердий (ТП), наджелудочковая пароксизмальная тахикардия (НПТ). Отмеченные нарушения ритма могут быть как функциональными так и являться причиной внезапной смерти и иметь прогностическое значение. Врачам следует проявлять особую настороженность при первопрочине нарушений ритма, обусловленных ИБС, так как при этой патологии они наиболее неблагоприятны и требуют своевременной коррекции.

В отличие от желудочковых аритмий наджелудочковые не всегда представляют непосредственную угрозу для жизни больных. Тем не менее быстрый желудочковый ритм, наблюдающийся во время пароксизма, может привести к обострению течения стенокардии у больных ИБС, развитию сердечной недостаточности и также способствовать возникновению инфаркта миокарда, ишемического инсульта и др. Учитывая возможность развития отмеченных осложнений и влияния наджелудочковых аритмий в целом на качество жизни и отдаленный прогноз, восстановление синусового ритма теоретически является наилучшим вариантом лечения. В большинстве случаев восстановление синусового ритма проводится с помощью соответствующих лекарств [3,9], но сохраняет свое значение и метод электрической кардиоверсии [1,8]. Последний не может быть рекомендован при выраженной систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса не менее 30%), значительной дилатации левого предсердия (более 50 мм), а также при длительности аритмии более 1 года. Фармакологическая кардиоверсия более популярна, чем электрическая, поскольку ее проще выполнить. К ее недостаткам относятся повышенный риск развития аритмогенного эффекта в виде возможного развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», фибрилляции желудочков, асистолии. Антиаритмические препараты (ААП), которые используются для кардиоверсии и контроля за частотой желудочкового ритма, при аритмиях, а так же для поддержания синусового ритма обычно классифицируют по E.Vaughan Williams (1969, 1970). По результатам рандомизированных исследований (Drexler M, 1990, Falk R.H. 1997, Fuster V. ACC/ANA/ ESC 2001) рекомендовано использовать в первую очередь ААП III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид – эти два препарата отсутствуют в России) и лишь при их неэффективности, что встречается редко, необходимо применять хинидин (I класс) или хинидин в сочетании с верапамилом – IV класс [2, 12]. Десять лет назад появились первые сообщения о ни-

бентане – новом отечественном ААП III класса [4,6,13], экспериментальные и клинические исследования которого (опытные образцы) показали его высокую антиаритмическую эффективность при купировании суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Цель настоящего исследования состояла в изучении ещё невыясненных свойств нибентана: инотропизма, влияния на показатели электролитов, гемодинамические параметры и сравнительной эффективности с другим препаратом того же класса. Это было связано еще и с тем, что фирма «Верофарм» начала промышленное производство препарата.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось с 2003 по 2005 г на базе кардиологического отделения больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г. Казани. В исследование были включены лица обоего пола без ограничения возраста.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие документированной суправентрикулярной тахикардии,
- 2) информированное согласие пациента соблюдать протокол данного исследования.

Критерии исключения из исследования:

- 1) наличие признаков синдрома слабости синусового узла, подтвержденных на ЭКГ;
- 2) нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- 3) предварительный прием пациентом одного (или комбинации) из следующих препаратов: бета-блокаторы, дигоксин, антиаритмические препараты I, III классов;
- 4) тиреотоксикоз;
- 5) недостаточность кровообращения III-IV класса по NYHA;
- 6) развитие пароксизма фибрилляции (трепетания) предсердий в раннем периоде (менее 7 дней) после операции с использованием аппарата искусственного кровообращения;
- 7) наличие гипокалиемии, гипомагниемии;
- 8) продолжительность интервала QT более 500 мс, определенная на синусовом ритме или мерцательной аритмии;
- 9) полиморфная желудочковая тахикардия в анамнезе (вне зависимости от причины возникновения).

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее 1) общие анализы крови и мочи; 2) определение показателей коагулограммы [протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген (ФГ), протаминаосульфат; определение фибринолитической активности (ФА), этанолового теста]; 3) определение ряда биохимических

показателей крови (прямого и непрямого билирубина, общего белка, глюкозы, мочевины крови, общего холестерина, бета-липопротеидов, АЛТ/АСТ), в том числе определение электролитов (K, Na, Ca, Mg) в плазме крови. Исследование динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений на фоне лечения ААП III класса проводилось при непрерывном мониторинге ритма сердца и гемодинамических показателей с помощью системы «Кардекс» в течение 24 ч.

С целью исключения возможного наличия тромба в левом предсердии или его ушке до начала кардиоверсии проводилась ЭхоКГ.

Наблюдали 55 больных (мужчин 30, женщин 25, средний возраст $64,22 \pm 1,47$ лет), которые были разделены на 2 группы. В подгруппу А вошел 41 больной стенокардией напряжения сердечной недостаточностью (СН) III функционального класса (ФК) (мужчин 22, женщин 19) с сопутствующими заболеваниями. Из них 16 больных артериальной гипертензией (АГ) 2 степени, 21 пациент АГ 3 степени и 4 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В этой группе наблюдались наджелудочковые нарушения ритма в виде пароксизмальной формы МА – (23 больных), персистирующей формы МА – (13), ТП – (4 пациента) и НПТ – (1 больной).

Группу Б составили 14 больных (мужчин 8, женщин 6) острым инфарктом миокарда (ОИМ), из них ОИМ с зубцом Q – 5 пациентов (мужчин 3, женщин 2), без зубца Q – 9 больных (мужчин 5, женщин 4). Все больные этой группы имели АГ 2 или 3 степени. Течение ОИМ осложнилось пароксизмальной формой МА у 3 больных, персистирующей формой МА – у 5 пациентов, пароксизмальным ТП – у 1 больного, персистирующим ТП – у 2 пациентов и НПТ – у 3 больных.

Купирование наджелудочковых тахикардий проводили 1% раствором нибентана в палате интенсивной терапии. Препарат вводили внутривенно медленно (болюсом) в течение 10 мин из расчета $0,125$ мг/кг массы тела больного, растворив содержимое ампулы в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. В случае купирования мерцательной аритмии введение препарата прекращали и учитывали только абсолютную дозу препарата. За 10 - 15 мин до введения нибентана для предотвращения удлинения интервала QT внутривенно вводили 10 мл 25% раствора сульфата магния. однократно. В случае исходной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм. рт.ст.) раствор сульфата магния не применяли.

После успешной кардиоверсии (восстановление синусового ритма) для профилактики рецидивов наджелудочковых тахикардий всем пациентам назначали соталол по 80 мг в сутки в 2 приема.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы BIOSTAT. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий показателей определяли на основании критерия t Стьюдента, признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка эффективности нибентана при купировании суправентрикулярных аритмий у больных ИБС

У больных группы А ($n = 41$ СН III ФК) нибентаном удалось восстановить синусовый ритм у всех 23 пациентов с пароксизмальной формой МА, у 4 больных с персистирующим ТП и у 1 пациента с НПТ. При персистирующей МА ($n=13$) препарат был эффективен у 10 больных; 3 пациентам синусовый ритм восстановить не удалось. Таким образом, эффективность нибентана у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне СН III ФК составила 92,67%.

Терапия была успешной при средней продолжительности заболевания ИБС до $6,35 \pm 2,67$ года и длительности нарушения ритма до $22,3 \pm 4,3$ сут. Безуспешная попытка восстановления синусового ритма у 3 больных МА наблюдалась при продолжительности ИБС $10,3 \pm 2,1$ года и длительности нарушения ритма в среднем $28,8 \pm 3,5$ сут.

При введении нибентана (мониторинговый контроль в течение 24 ч) наблюдалось достоверное снижение систолического АД в среднем за сутки на 2,3% и диастолического АД на 2,4%, что позволяет рассматривать нибентан как средство выбора для восстановления синусового ритма даже у больных с исходно низким артериальным давлением (рис. 1). ЧСС снижалась на 26,5% через 10 мин после введения нибентана (рис. 2).

Отсутствие гипотензивного эффекта на фоне введения нибентана является характерной особен-

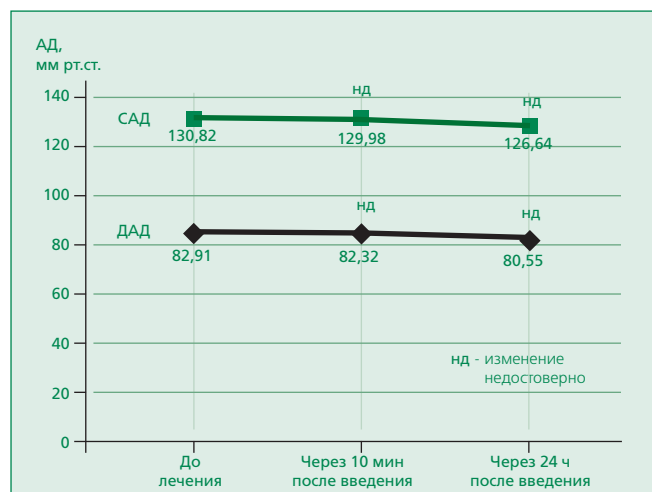


Рис. 1. Динамика АД при лечении нибентаном

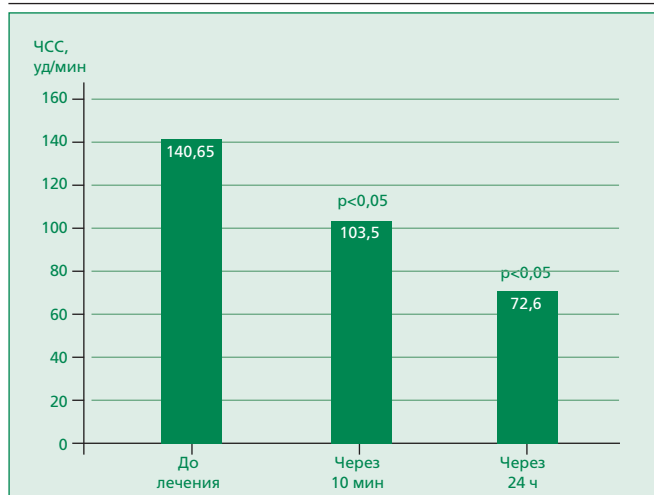


Рис. 2. ЧСС при лечении нибентаном

ностью «чистых» ААП III класса, так как они (в том числе и нибентан) лишены β -блокирующих свойств, а спектр их электрофизиологического действия сводится к избирательному увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов [5], исключительно вследствие их избирательного удлинения 2 и 3 фаз реполяризации. В наших исследованиях мы наблюдали специфический эффект нибентана на параметры ЭКГ у 84% больных в виде дополнительного зубца U одновременно со снижением амплитуды зубца T и нарастанием продолжительности интервалов QT и QTc (соответственно до $0,45 \pm 0,32$ и $0,490 \pm 0,01$ мс) в большинстве отведений стандартной ЭКГ. Дополнительный зубец U обычно проявлялся уже через 5-10 мин от начала инъекции препарата (т. е. по времени возникновения совпадал с началом снижения ЧСС) и к 24 часам наблюдения сохранялся лишь у 25 % больных.

При ОИМ ($n = 14$, группа Б первой группы) удалось восстановить синусовый ритм нибентаном 6 больным с пароксизмальной формой МА, 1 пациенту с персистирующей ее формой, 2 больным с персистирующим ТП и 3 пациентам с НПТ. Не удалось восстановить синусовый ритм лишь у 2 пациентов с персистирующей формой МА, осложнившей течение ОИМ. Эффективность препарата составила 85,7%.

Методика исследования изменений сократительной активности миокарда в эксперименте *in vitro* под влиянием нибентана

Для более полного понимания сути влияния нибентана на сократимость миокарда, что позволило бы расширить показания к применению, нами впервые были проведены эксперименты *in vitro* (кафедра нормальной физиологии КГМУ, зав. каф. – чл.-корр. РАМН, проф. А.Л. Зефиоров) на миокарде 10 здоровых белых крыс и 10 резецированных полосках мио-

карда (по плану оперативного вмешательства) больных ИБС (кафедра хирургии КГМУ, зав. каф. – проф. Р.К. Джорджикия). Отрабатывались три дозы препарата: 4, 6 и 8 мкМ, которые соответствовали дозам 0,125, 0,2 и 0,250 мг/кг (ампулированы фирмой «Верофарм»), рекомендованным для клинической практики.

Определение реакции сократительной функции миокарда на нибентан в процентах от исходного 3 последовательно возрастающих доз – 4, 6 и 8 мкМ, проводили *in vitro* на установке PowerLab (ADInstruments, Австралия) с датчиком силы MLT 050/D (ADInstruments, Австралия). Эксперимент регистрировали на персональном ЭВМ при помощи программного обеспечения Chart 4.0. Статистическую обработку выполняли с применением пакета программ Statgraphics с определением М, м и д, доверительного интервала t в сравниваемых группах.

Результаты исследования сократительной активности миокарда в эксперименте *in vitro*

На миокарде здоровой крысы показано, что увеличение дозы нибентана сопровождается достоверным снижением положительного и отрицательного инотропного эффектов. На 1-ю дозу препарата (4 мкМ) – положительный инотропный эффект отмечался во всех случаях и составил $19,63 \pm 2,74\%$, отрицательный инотропный эффект констатировался лишь в половине случаев; он составил $14,99 \pm 0,28\%$. С увеличением дозы препарата наблюдалось уменьшение как положительного, так и отрицательного инотропных эффектов, а на дозу 8 мкМ (3-я доза) положительный инотропный эффект составлял только $9,60 \pm 2,05\%$, что существенно ниже положительного инотропного эффекта 1-й дозы. Однако положительный инотропный ответ на 1-ю и 2-ю дозы (4 и 6 мкМ) препарата превышал отрицательный, т.е. сила сокращения миокарда на фоне введения нибентана увеличивалась. Следует отметить, что на 3-ю дозу препарата (8 мкМ) выраженность отрицательного инотропного эффекта была значительно больше положительного и составляла $11,4 \pm 4,38\%$ против $9,60 \pm 2,05\%$ (рис. 3).

Расчет реакции силы сокращения миокарда больного ИБС в ответ на различные дозы нибентана в процентах от исходного показал, что на 1-ю дозу (4 мкМ) препарата наблюдалось увеличение отрицательного инотропного эффекта от исходного показателя на $21,78 \pm 5,8\%$, при положительном инотропном эффекте равном $11,0 \pm 2,4\%$. На дозе 6 мкМ (2-я доза) отрицательная реакция увеличилась и составила в среднем $29,55 \pm 5,35\%$. Максимальный отрицательный инотропный эффект на-



Рис. 3. Реакция силы сокращения миокарда крысы в ответ на нибентан (% от исходных показателей)

блюдался на 3-й дозе (8 мкМ) препарата и составлял в среднем $43,51 \pm 8,79\%$, увеличение дозы нибентана нивелировало проявления положительного инотропного эффекта, равного в среднем лишь $10,88 \pm 2,3\%$ (рис. 4).

Таким образом, впервые в эксперименте *in vitro* (полоски миокарда крыс и полоски миокарда предсердий больных ИБС) установлен дозозависимый эффект на сократительную активность миокарда нового антиаритмического средства III класса нибентана. Следует обратить внимание на факт разнонаправленного эффекта нибентана на миокард здоровых крыс и больных ИБС. Можно предположить, что это связано с реакцией миокарда на внешний ион кальция, депонирующегося в саркоплазматическом ретикулеуме (СР) (Vassallo D.V.1995), от функционирования которого во многом зависит инотропная реакция кардиомиоцитов. Возможно, этот факт свидетельствует о том, что саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов здоровых крыс обладает большим функциональным резервом, позволяющим эффективно аккумулировать ионы кальция, дополнительно поступающие в миоплазму, чем миокард больных ИБС [7,10,14,15]. Можно предположить, что саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов миокарда больных ИБС не способен аккумулировать либо не успевает захватить достаточное количество ионов кальция, что сказывается на ритмоинотропной зависимости.

Для уточнения полученных в эксперименте *in vitro* данных по сократимости миокарда больных ИБС нами была предпринята попытка сравнительного изучения морфологических различий миокарда умерших больных от ИБС с МА и без нее.



Рис. 4. Реакция силы сокращения миокарда больного ИБС в ответ на нибентан (% от исходных показателей)

Методика исследования морфологических изменений миокарда при ИБС с мерцательной аритмией и без нее

Нами была разработана схема унифицированного изъятия 5 участков сердца, которая включала ушко правого предсердия (1), область синоаурикулярного узла (САУ) - 2-, зону перехода САУ в правое предсердие (3), ушко левого предсердия (4), зону левого предсердия около легочных вен (5).

Обработку гистологических образцов проводили тканевым процессором Leica IP 1020 в автоматическом режиме. На микротоме ТЕХНОМ МЗП - 1003 из тканей с парафиновой заливкой получали гистосрезы для последующей традиционной гистологии, а также фазово-контрастной и люминесцентной микроскопии, окрашенных стандартно гематоксилином и с применением гистохимических окрасок по ван-Гизону. Микроскопирование проводили на микроскопе серии Leica DMLS, на который была смонтирована фотомикрографическая система фирмы Leica, состоящая из фотоавтомата и блока «data back».

Прежде всего выяснилось, что выраженность сократительных изменений миокарда ушка и предсердия у больных ИБС идентична (рис 5), что позволило проводить параллели при изучении инотропных свойств миокарда, в частности, на части ушка. Гистологически в миокарде предсердий больных ИБС с МА были обнаружены изменения в виде фибролипоматоза, мелкоочагового и диффузного фиброза и склероза в части случаев в виде продуктивного миокардита (рис 6,7), степень выраженности которых, характеризуется как дисплазия, оказавшаяся более значимой при МА, чем без нее, что может быть при-

чиной аритмогенности, приводящей к возникновению и поддержанию мерцания. При большом увеличении (20*10) микроскопа структура мышечных волокон при ИБС значительно варьирует, что мы расценили как следствие дегенеративного процесса. В некоторых случаях структура однородна (гомогенна) с ориентацией пучков мышечных клеток параллельно друг другу, но в большинстве наблюдений они неоднородны (гетерогенны), при этом пучки кардиомиоцитов располагаются хаотично, а интима сосудов крупных и мелких калибров представлена в виде мышечно – эластической гиперплазии, причем при ИБС с МА «хаос», и мышечно – эластическая гиперплазия интимы (МЭГИ) более выражены (микрофото 8,9).

Выявленные морфологические изменения подтвердились результатами фазово-контрастной микроскопии, при которой отмечено изменение сократительных свойств кардиомиоцитов больных ИБС, особенно при МА, в виде контрактурной дегенерации II-III степени, местами вплоть до фрагментации на фоне диффузного кардиосклероза (рис. 7), что может обуславливать изменения сократительных свойств миокарда у больных ИБС.

Мы считали, что эти изменения способствуют нарушению функции саркоплазматического ретикула, что и выражается в искажении реакции миокарда на инотропное воздействие. Детализация электрофизиологической картины сократимости миокарда здоровых крыс и больных ИБС, а также морфологическое уточнение изменений в миокарде, характерных для наиболее значимой формы суправентрикулярного нарушения - МА, позволило утвердиться в правомерности применения клинически показанной дозы (0,125 мг/кг) нибентана для восстановления синусового ритма и у больных ОИМ.

Выводы

1. Нибентан является эффективным средством купирования суправентрикулярных тахикардий у больных ИБС СН III ФК (92,67%).

2. Нибентан впервые рекомендуется для восстановления синусового ритма у больных острым инфарктом миокарда с urgentными наджелудочковыми нарушениями ритма.

3. Нибентан при болюсном внутривенном введении в дозе 0,125 мг/кг не влияет на концентрацию электролитов (K,Na,Ca,Mg) в плазме крови и на артериальное давление.

4. В эксперименте *in vitro* на полосках миокарда здоровых крыс и больных ИБС установлено, что нибентан, сохраняя дозозависимость, оказывает оптимальное положительное влияние на инотропную функцию миокарда в дозе 0,125 мг/кг, которая и ре-

комендуется для использования в кардиологической клинике.

5. Морфо – гистологическими исследованиями установлено, что более выраженные изменения миокарда обнаруживаются на фоне существовавшей мерцательной аритмии, чем без нее, подтверждая значение этих нарушений как одной из причин аритмии.

Литература

1. Арлеевский И. П. Электроимпульсная терапия нарушений сердечного ритма: методические рекомендации / И. П. Арлеевский, Э. Ф. Пичугина, Э. В. Пак. – Казань, 1985. – 30 с.
2. Кушаковский М. С. Аритмия сердца: рук-во для врачей / М. С. Кушаковский // Санкт-Петербург. – 1999. – С. 498-504.
3. Преображенский Д. В. Фибрилляция предсердий: выбор фармакологической кардиоверсии / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 72-80.
4. Розенштраух Л. В. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентана (экспериментальные исследования) / Л. В. Розенштраух, Е. П. Аноховский, Г. Г. Белошапко [и др.] // Кардиология. – 1995. – № 35(5). – С. 25-36.
5. Розенштраух Л. В. Нибентан – первый оригинальный отечественный антиаритмический препарат III класса. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями / Л. В. Розенштраух, С. П. Голицин // Актуальные лекции. – М., 2002. – 34 с.
6. Руда М.Я. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса - нибентана. Сообщение 1. Исследование переносимости / М. Я. Руда, И. Н. Меркулова, А. Э. Тарарак // Кардиология. – 1995. – № 9. – С. 4-15
7. Спасов А. А. Кардиотоксические свойства кордарона в условиях острой ишемии и инфаркта миокарда / А. А. Спасов, Н. А. Гурова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – № 2. – С. 20-23.
8. Сыркин А. Л. 30 лет электроимпульсной терапии / А. Л. Сыркин, А. В. Недоступ, И. В. Маевская // Терапевтический архив. – 1992. – № 1. – С. 139-142.
9. Татарский Б. А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципроктных атриовентрикулярных тахикардиях / Татарский Б. А. // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 1(45). – С. 28-32.
10. Федоров В. В. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак / В. В. Федоров, О. Ф. Шарифов, Л. В. Розенштраух // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 45-56.
11. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // Am. Coll. Cardiol. – 2001. – № 38,4. – P. 1266-1266.
12. Allesie M. A. Pathophysiology and Prevention of atrial fibrillation / M. A. Allesie, P. A. Boyden, J. Camm // Circulation. – 2001. – N 103. – P. 769-777.
13. Golitsyn S. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of nibentan a new class III agent in patients with paroxysmal tachyarrhythmias / S. Golitsyn, I. Krutanov, M. Ruda // Eur.Heart J. – 1996. – N 17. (Suppl. Abstr.) – P. 389.
14. Spach M. S. Influence of the passive anisotropic properties directional differences ipropagation following modification of the sodium conductance in human atria muscle: A model of reentry based on anisotropic discontinues propagation / M. S. Spach, P. C. Dolber, J. F. Heidlage // Circ. Res. – 1988. – Vol. 62. – P.811-832.
15. Spach M. S. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss side-to side cell connections:a major mechanism of structural heart disease arrhythmias / M. S. Spach, J. P. Boineau // PACE. – 1997. – Vol. 20. – P. 397-413.

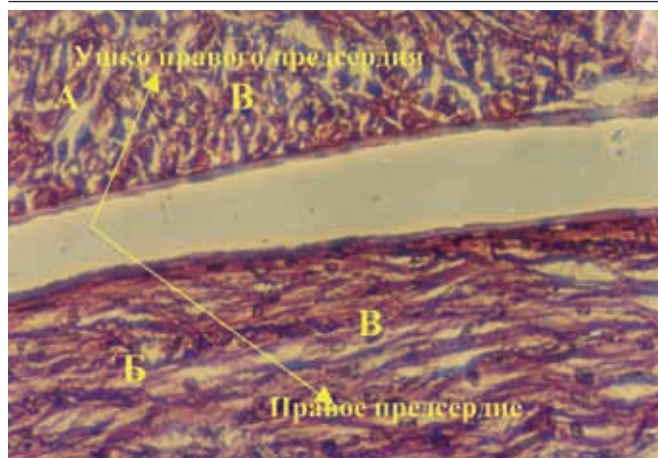


Рис. 5. Сердце, мио-, эпикард. Окраска гематоксилин - эозином. Фазово-контрастная микроскопия Об.план 10*/20,ок х 20. Изменения структуры в миокарде ушка и правого предсердия идентичны: выражен отек стромы (А- в ушке правого предсердия; Б- в правом предсердии), аналогичны изменения диаметра продольных ядер кардиомиоцитов (В) при ИБС.

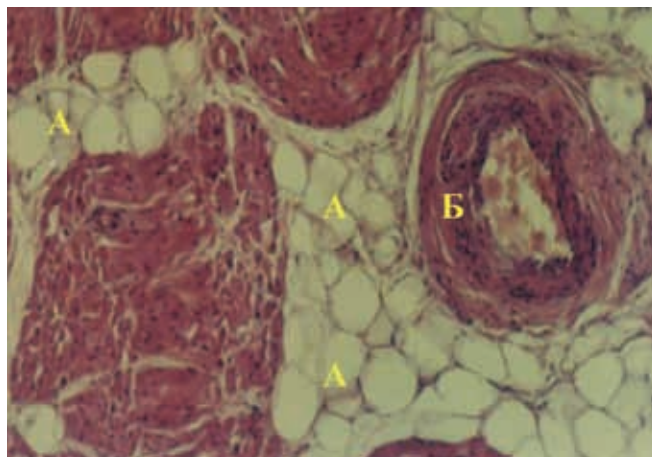


Рис. 6. Сердце, миокард. Окраска гематоксилин - эозином. Световая микроскопия Об.план 10*/20,ок х 10, Выраженный липоматоз стромы (А), сужение просвета артерии за счет выраженного фиброглияноза (Б) у зоне СА узла больного ИБС.

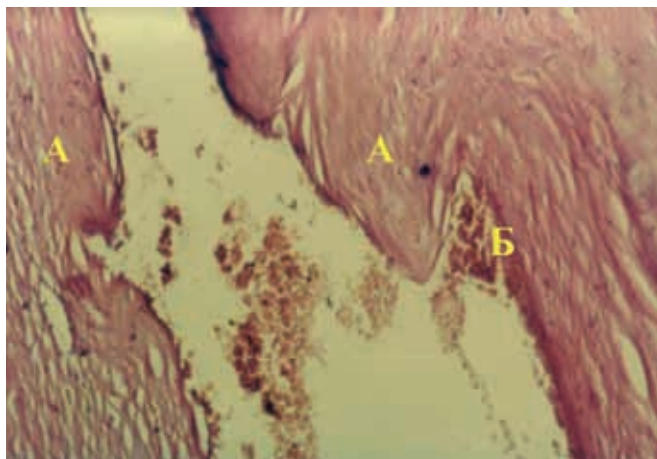


Рис. 7. Сердце, миокард. Окраска гематоксилин - эозином Фазово-контрастная микроскопия Об.план 10*/20,ок х 20 пристеночный тромб в атеросклеротически измененной венечной артерии (Б) в левого предсердия.

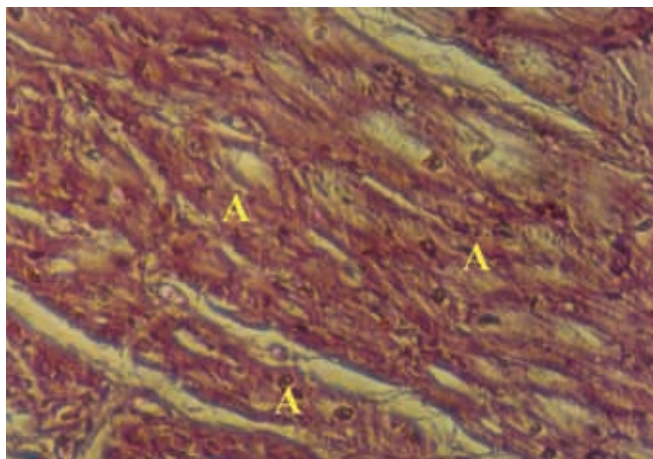


Рис. 8. Сердце, миокард. Окраска гематоксилин - эозином. Фазово-контрастная микроскопия Об.план 10*/20,ок х 20. Контрактурная дегенерация кардиомиоцитов II-III степени (А) в правом предсердии больных ИБС с МА.

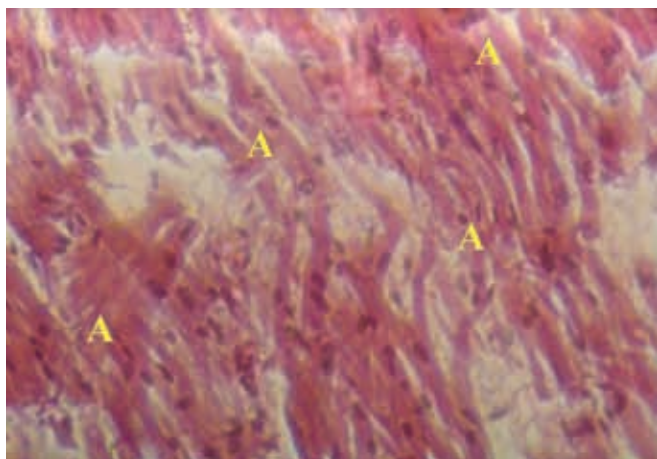


Рис. 9. Миокард, гипертрофия. Окраска гематоксилин - эозином. Фазово-контрастная микроскопия. Об.план 10*/20,ок х 20. Выраженная дезинтеграция и переориентация кардиомиоцитов - «хаос» (А) при ИБС в сочетании с МА.

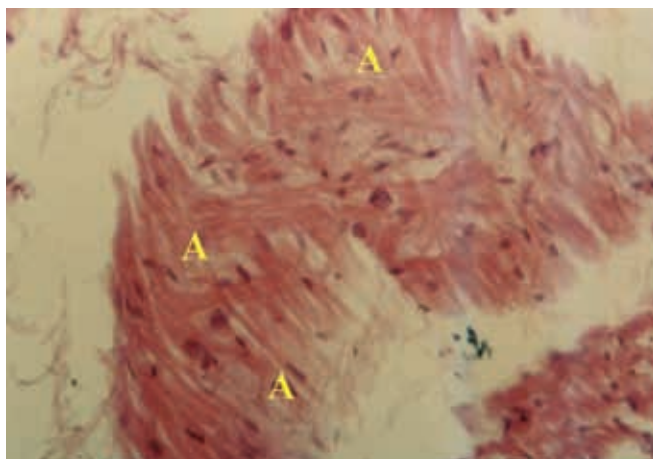


Рис. 10. Миокард. Окраска гематоксилин - эозином Световая микроскопия. Об.план 10*/20,ок х 20 Дезинтеграция и периориентация - «хаос»(А) гипертрофированного миокарда ушка левого предсердия при ИБС с МА.