

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАМИДОВ АЗАЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И. П. Рудакова, Д. В. Калинин, Б. Я. Сыропятов

Пермская государственная фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 24.01.2017 г.

Аннотация. Целью исследования явилось изучение антиаритмической активности новых продуктов органического синтеза. Изучение проводилось на моделях аритмий, вызванных внутривенным введением животным раствора хлорида кальция, внутривенным введением строфантина и внутривенным введением адреналина.

Новое соединение К - 34 проявило выраженный антиаритмический эффект, который значительно превышал активность лидокаина при строфантиновой аритмии, не уступало ему в опытах на фоне аритмии, вызванной введением хлорида кальция, не предупреждая при этом аритмии, вызванной введением адреналина.

Ключевые слова: аритмия; хлоридкальциевая модель аритмии; строфантиновая модель аритмии; адреналиновая модель аритмии; лидокаин.

Abstract. Research objective was studying of antiarrhythmic activity of the new products of organic synthesis. Studying was carried out on models of the arrhythmias caused by intravenous administration solution of chloride of calcium, intravenous administration strophanthin and intravenous administration of adrenaline.

New connection of К - 34 showed the expressed antiarrhythmic effect which considerably exceeded activity of lidocaine at arrhythmia, caused by introduction strophanthin and didn't concede to it in experiences against the arrhythmia caused by introduction of chloride of calcium, without warning thus the arrhythmia caused by introduction of adrenaline.

Keywords: arrhythmia ; model of chloride of calcium arrhythmia; model of arrhythmia, caused by strophanthin; model of arrhythmia adrenaline; lidocaine.

Нарушения сердечного ритма представляют собой одно из наиболее частых проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с этим совершенствование фармакологических методов устранения и предупреждения аритмий является важным направлением в борьбе с расстройствами ритма сердца.

Настоящее исследование проведено с целью изучения антиаритмической активности нового соединения К-34, относящегося к производным ариламинов азациклоалканкарбонных кислот, синтезированного на кафедре органической химии Пермской фармацевтической академии.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Острую токсичность соединений определяли при внутривенном способе введения. Антиаритмическую активность изучали на модели аритмий, вызванных внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция в дозе 280 мг/кг [1]. Исследуемые вещества вводили за 2 мин до воспроизведения аритмии, их активность оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма. Среднесмертельную и эффективную антиаритмические дозы определяли экспресс-методом [3]. Опыты проводились на белых мышах массой 18-24 г.

Для изучения антифибрилляторной активности опыты проводились на модели острой коро-

нарной окклюзии у крыс [5]. На первом этапе эксперимента в грудную клетку наркотизированной крысы вживлялось окклюдизирующее устройство, представляющее собой полиэтиленовую трубку с проведенной через нее лигатурой. Лигатуру проводили через миокард под нисходящей коронарной артерией, что позволяло производить окклюзию коронарных сосудов при натяжении одного из концов нити. Через 5-7 дней после операции производили окклюзию у бодрствующих животных. На протяжении всего опыта регистрировалась ЭКГ во II стандартном отведении. Учитывали частоту развития фибрилляции и смертность. Опыты проводили на белых крысах массой 180-220 г. Препараты вводили внутривенно за 3 мин до окклюзии в эффективных противоритмических дозах.

Кроме того, антиаритмическое действие изучали на мышах на моделях аритмий, вызванных строфантином и адреналином. Строфантин вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг через 2 мин после внутривенного введения исследуемого вещества в дозе, равной ЭД₅₀ [2]. Учитывали гибель животных и продолжительность жизни. Раствор адреналина в дозе 100 мкг/кг вводили в хвостовую вену и регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении [4]. Через 1-2 мин у мышей развивалась фибрилляция желудочков сердца. ЭКГ регистрировали через 1, 2, 3, 5, 10, 20 мин после введения адреналина. Изучаемое соединение вводили в эффективной дозе внутривенно за 1-2 мин до введения адреналина. Эффективность изучаемого вещества оценивали по его способности предотвращать нарушения сердечного ритма и гибель животных от фибрилляции. В качестве препарата сравнения использовался лидокаин.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование острой токсичности соединений в ряду ариламидов азациклоалканкарбоновых кислот позволило выявить ряд веществ, обладаю-

щих невысокой токсичностью и выраженной антиаритмической активностью на модели хлорид-кальциевой аритмии.

Для дальнейшего исследования было выбрано вещество К-34, проявившее наибольшую активность. Его ЛД₅₀ составила 35.5 мг/кг, а эффективная антиаритмическая доза (ЭД₅₀) – 1.4 мг/кг, т. е., антиаритмический индекс (ЛД₅₀ / ЭД₅₀) оказался равен 25.3, в то время как у препарата сравнения лидокаина он находится на уровне 5.1.

Данные, полученные в результате опытов по изучению течения острой коронарной окклюзии у бодрствующих крыс, отражены в таблице 1.

При сравнении контрольных опытов и опытов с применением изучавшихся веществ обнаружено, что возникавшая на фоне окклюзии аритмия не всегда переходила в фибрилляцию.

В контроле нарушение ритма наблюдалось в 87% опытов, фибрилляция развивалась у 66% животных и у большинства крыс заканчивалась летально (53%). При внутривенном введении лидокаина аритмии регистрировались в 50% случаев, то есть достоверного снижения частоты их возникновения по сравнению с контролем не отмечалось. При этом только у 30% животных наблюдались вспышки фибрилляции желудочков, что оказалось достоверно меньше, чем в контрольных опытах.

Эффект, обнаруженный при введении К-34, мало отличался от результатов в контроле. Аритмии развивались в 70% опытов, кроме того, частота их возникновения в 1.4 раза превышала результат, полученный в опытах с использованием лидокаина. Фибрилляция желудочков в опытах с К-34 развивалась в 40% случаев, что не отличало данное соединение не только от контрольных результатов, но и от экспериментального действия лидокаина.

В опытах с введением животным соединения К-34 смертность на фоне окклюзии коронарной артерии у бодрствующих крыс составила 50%,

Таблица 1

Влияние соединения К-34 на течение ОКО у бодрствующих крыс.

| Препарат | Доза, мг/кг | Частота аритмии, % | Частота ФЖ, % | Гибель, % |
|----------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Контроль | - | 87.0 | 66.0 | 53.0 |
| К - 34 | 1.4 | 70.0 p > 0.05 p' > 0.05 | 40.0 p > 0.05 p' > 0.05 | 50.0 p > 0.05 p' > 0.05 |
| Лидокаин | 7.7 | 50.0 p > 0.05 | 30.0 p = 0.05 | 0 p < 0.01 |

p – достоверность по сравнению с контролем,

p' – достоверность по сравнению с лидокаином.

Антиаритмическая активность соединения К-34 в условиях аритмий, вызванных введением химических веществ.

| Соединение | Антиаритмическая активность на модели хлоридкальциевой аритмии | | | Антиаритмическая активность на модели строфантиновой аритмии | | Антиаритмическая активность на модели адреналиновой аритмии |
|------------|--|-------------------------|--|--|-----------|---|
| | ЛД ₅₀ , мг/кг | ЭД ₅₀ , г/кг | АИ (ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀) | Продолжительность жизни, мин | Гибель, % | Гибель, % |
| Контроль | - | - | - | 19.0 ± 1.0 | 62 | 70 |
| К-34 | 35.5 | 1.4 | 25.3 | - | 0 | 90 |
| Лидокаин | 39.3 | 7.7 | 5.1 | 17.5 ± 1.5 | 20 | 50 |

что соответствовало контрольным результатам, в то время как препарат сравнения лидокаин полностью предупреждал их гибель.

Результаты исследования антиаритмической активности соединения на моделях аритмии, вызванной введением химических веществ, представлены в таблице 2.

Установлено, что после внутривенного введения белым мышам строфантина у всех животных возникало нарушение ритма сердца. В контрольной серии опытов гибель на фоне развившейся аритмии наступала в 62% случаев. Введение соединения К-34 полностью предупреждало развитие строфантиновой аритмии, что в 20 раз превосходило эффект лидокаина ($p < 0.05$).

Кроме того, изучаемое соединение так же как лидокаин не предупреждало расстройства ритма, вызванного внутривенным введением адреналина. Из результатов эксперимента следует, что при моделировании аритмии, вызванной введением адреналина мелким животным в контрольной серии, гибель мышей наблюдалась в 70% случаев. Внутривенное введение исследуемого соединения в дозе, равной ЭД₅₀ не предупреждало развития аритмии. Гибель животных наступала в 90% случаев, что превышало эффект препарата сравнения и оказалось выше контрольного результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемое соединение проявило выраженный антиаритмический эффект,

выявленный на моделях хлоридкальциевой и строфантиновой аритмии, сопоставимый с активностью лидокаина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунова В.В. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей / В.В.Горбунова, Н.П.Горбунов // Фармакол. и токсикол. — 1983. — №3. — С. 48-50.
2. Каверина Н.В. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца / Н.В. Каверина, З.П. Сенова // Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. — М.: ФК МЗ СССР, 1982. — Ч.4. — С. 95-106.
3. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. — 1978. — Т.41. — № 4. — С.497-502.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
5. Lepran J. Effect of non-steroid antiinflammatory drugs in experimental myocardial infarction in rats / J. Lepran, M. Koltai, L. Szeceres // European J. Pharmacol. — 1981. — Vol. 69. — No1. — P. 235-238.

Пермская государственная фармацевтическая академия

Рудакова И. П., к.м.н., заведующий кафедрой физиологии

Тел.: +7 912 483-57-36

E-mail: rudakova.i@list.ru

Калинин Д. В., к.ф.н., ассистент кафедры органической химии

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm Rudakova I. P., Candidate of Science, Department of Physiology

Ph.: +7 912 483-57-36

E-mail: rudakova.i@list.ru

Kalinin D. V., Candidate of Science, Assistant of Department of Organic Chemistry

*Сыропятов Б. Я., д-р мед. наук, профессор кафедры физиологии
Тел.: +7 912 783-71-00
E-mail: syropyatov@mail.ru*

*Syropyatov B. Ya., Doctor of Science, Professor
Ph.: +7 912 783-71-00
E-mail: syropyatov@mail.ru*