

УДК 615.222 + 615.076.9

© В.А. Крауз, А.З. Абышев, Д.Ю. Ивкин, В.Г. Лужанин, 2009

© V.A. Krauz, A.Z. Abyshev, D. Yu. Ivkin, V.G. Luzhanin, 2009

ОЦЕНКА АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

В.А. Крауз, А.З. Абышев, Д.Ю. Ивкин, В.Г. Лужанин

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
Санкт-Петербург, Россия

Крауз В.А., Абышев А.З., Ивкин Д.Ю., Лужанин В.Г. Оценка антиаритмического действия новых комбинированных гетероциклических соединений, их эффективности и безопасности // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 4 (33). – С. 154–156.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, телефон: 8-812-234-57-29, факс: 8-812-234-60-44, e-mail: rector@spsca.ru

Резюме. У крыс, отобранных по показателю отношения зубцов R-T кардиограммы, некоторые комбинированные гетероциклические соединения достоверно повышали выживаемость, предупреждали возникновение аритмий на различных моделях. Была установлена низкая токсичность данных соединений. Препаратами сравнения выбраны верапамил, нифедипин и анкардин. Эффект некоторых изучаемых субстанций превышал действие указанных препаратов.

Ключевые слова: кардиограмма, верапамил, нифедипин, анкардин.

Krauz V.A., Abyshev A.Z., Ivkin D. Yu., Luzhanin V.G. Avaluation of antiarrhythmic action of new combined heterocyclic compounds, their efficiency and safety // Herald of the Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy. – 2009. – № 4 (33). – P. 154–156.

State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, Russia, 197376, St.-Petersburg, Professor Popov str., 14, tel: 8-812-234-57-29, fax: 8-812-234-60-44, e-mail: rector@spsca.ru

S u m m a r y . In rats, selected by the ratio of teeth R-T cardiogram, some combination heterocyclic compounds reliably improve survival, prevent arithmy at different models. Substances under investigations have low toxicity. compare selected drugs verapamil, nifedipin and ankardin. The effect of some study of these substances exceed drugs.

K e y w o r d s : cardiogram, verapamil, nifedipin, ankardin.

Антагонисты ионов кальция являются альтернативой β-адреноблокаторам в клинической практике при лечении ишемической болезни сердца. Препараты данной группы положительно влияют на диастолическую функцию миокарда, устраняют спазм коронарных артерий, улучшают региональный и коллатеральный кровоток [6]. Воздействуя непосредственно на миокард, антагонисты кальция ограничивают в сердечной мышце трансмембранный ток кальция, уменьшают кальций-зависимое расщепление аденозинтрифосфата (АТФ), способствуя экономному превращению химической энергии в механическую работу, уменьшая силу сердечных сокращений, что в свою очередь, снижает потребность сердечной мышцы в кислороде и повышает переносимость гипоксии [3]. Блокаторы кальциевых каналов являются сравнительно молодой, большой, весьма неоднородной по химической структуре и фармакологическим свойствам группой лекарственных препаратов [2].

В итоге многолетних исследований в области синтеза и изучения биологических свойств комбинированных гетероциклических соединений доктором химических наук профессором А.З. Абышевым и его соавторами было создано новое поколение антагонистов кальция.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я . Определение острой токсичности синтезированных соедине-

ний и оценка их антиаритмического действия на моделях хлоридкальциевой, убаиновой аритмий и аритмии перевязки левой ветви аорты.

Задачей исследования являлось получение данных об эффективности и безопасности нового класса блокаторов кальциевых каналов.

М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я . Работа выполнена на 165 белых нелинейных половозрелых мышцах-самцах массой 18–20 г и на 300 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 160–200 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН. Животных помещали в экспериментальную комнату за 1 день до начала опыта, который выполняли в интервале 10.00–16.00 по местному времени при естественном освещении.

Определение острой токсичности проводили по методу Прозоровского [4].

Экспериментальные животные были отобраны по результатам исследования соотношения зубцов R-T на электрокардиограмме. Для оценки антиаритмического действия использовались хлоридкальциевая, убаиновая модели и модель аритмии перевязки левой ветви аорты [2, 5]. Крыс разделили на следующие группы по 10 особей в каждой: 1-я – интактные крысы, получавшие воду для инъекций с добавлением твина-80; 2-я – крысы, получавшие верапамил в дозе 10 мг/кг; 3-я – крысы, по-

лучавшие нифедипин в дозе 1 мг/кг; 4-я – крысы, получавшие анкардин в дозе 0,1 мг/кг; 5-я, 6-я, 7-я, 8-я, 9-я, 10-я и 11-я группы – крысы, получавшие субстанции вновь синтезированных производных анкардина АВД-2, АВД-5, АВД-6, АВД-7, АВД-14, АВД-33, АВД-34 соответственно, разведенные в воде для инъекций с добавлением твина-80. Препараты вводились в хвостовую вену в различных дозах. Для определения оптимальной дозы проводился экспресс-анализ на хлоридкальциевой модели на мышах с последующим пересчётом на массу крысы по коэффициенту 2: 1. Также был установлен промежуток времени между введением изучаемых субстанций и воспроизведением аритмии.

Результаты интерпретировали по характеру и показателям электрокардиограмм, предотвращению субстанциями развития аритмии, угнетения проводимости и повышению жизнеспособности животных. Статистическую обработку данных проводили с по-

мощью параметрических и непараметрических методов с помощью пакета программ BIostat.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка острой токсичности комбинированных гетероциклических соединений на мышах показала, что они являются низкотоксичными – ЛД₅₀ в пределах от 560,0 (430,0–690,0) до 2000,0 (1800,0–2200,0) мг/кг, за исключением АВД-14 – ЛД₅₀ 175,0 (160,0–190,0) мг/кг. Данные об эффективности субстанций представлены в таблицах 1–3.

Полученные на хлоридкальциевой модели данные позволяют сравнить эффекты субстанций АВД-2, АВД-6 и АВД-7 с эффектом верапамила. Показатели АВД-33 и АВД-34 превосходят таковые у нифедипина. Соединение АВД-14 показало себя как неэффективный антиаритмик.

На основании данных таблицы 2 нельзя сделать заключение о большей или меньшей эффективности того

Таблица 1

Сравнительная эффективность различных блокаторов кальциевых каналов по купированию аритмий у крыс на хлоридкальциевой модели

Препараты	Доза мг/кг	Процент крыс с аритмией (%)	Процент крыс с нарушением проводимости (%)	Длительность аритмии, с.	Процент гибели животных (%)
Кальция хлорид	330,0	100	100	50,1 ± 5,2	100
Верапамил	10,0	60	50	46,5 ± 4,1	50
Нифедипин	1,0	30	20	40,7 ± 3,8	20
Диуманкал	0,1	70	40	42,2 ± 3,5	50
АВД-2	0,5	30	20	41,3 ± 4,1	20
АВД-5	0,05	70	50	48,7 ± 3,7	50
АВД-6	0,5	40	30	43,2 ± 5,0	20
АВД-7	0,5	40	20	40,3 ± 2,9	30
АВД-14	0,5	100	90	50,0 ± 4,8	90
АВД-33	0,05	20	10	39,2 ± 3,3	0
АВД-34	0,05	20	20	36,6 ± 2,8	10

Примечание. n = 10 (n-число крыс в каждом опыте)

Таблица 2

Сравнительная эффективность различных блокаторов кальциевых каналов по купированию аритмий у крыс на убаиновой модели

Препараты	Доза мг/кг	Процент крыс с аритмией (%)	Процент крыс с нарушением проводимости (%)	Процент гибели животных (%)
Убаин	0,03	100	80	30
Верапамил	10,0	0	0	0
Диуманкал	1,0	0	0	0
АВД-2	0,5	0	0	0
АВД-5	0,05	60	50	20
АВД-6	0,5	20	20	20
АВД-7	0,5	0	0	0
АВД-14	0,5	90	90	30
АВД-33	0,05	0	0	0
АВД-34	0,05	0	0	0

Таблица 3

Сравнительная эффективность различных блокаторов кальциевых каналов по купированию аритмии на модели перевязки левой ветви аорты

Препараты	Доза, мг/кг	Вольтаж зубца R (% к исходному уровню)	Выраженность подъёма интервала ST (% к уровню контроля)
Растворитель	-	45,3	100,0
Диуманкал	0,1	60,2*	80,4*
Нифедипин	1,0	57,1*	83,7*
АВД-2	1,0	48,2	99,0
АВД-5	0,1	46,3	100,0
АВД-6	1,0	45,7	101,8
АВД-7	1,0	62,3*	78,0*
АВД-14	1,0	46,1	100,0
АВД-33	0,1	61,7*	83,0*
АВД-34	0,1	59,4?	80,7*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

или иного исследуемого вещества. Однако на данной модели хорошо действуют субстанции АВД-2, 7, 33, 34.

При воспроизведении модели перевязки у крыс вызывали окклюзию левой ветви аорты и проводили запись ЭКГ во 2-м стандартном отведении. Наблюдалось развитие признаков ишемии миокарда: снижение вольтажа зубца R, выраженный подъём интервала ST. Параметры выраженности ишемии оценивали по критерию Стьюдента. Результаты представлены в таблице 3.

На данной модели хорошо зарекомендовали себя субстанции АВД-7, 33, 34.

Выводы

1. Изучаемые субстанции являются низкотоксичными, за исключением АВД-14.

2. На модели хлоридкальциевой аритмии АВД-2, АВД-6, АВД-7 проявили эффекты, сопоставимые с верапамилом, а эффективность АВД-33, АВД-34 превосходит таковую у нифедипина.

3. На убаиновой модели получены данные об эффективности соединений АВД-2, АВД-7, АВД-33, АВД-34.

4. Развитие признаков ишемии миокарда достоверно снижали вещества АВД-7, АВД-33, АВД-34.

Сведения об авторах:

Крауз Владислав Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии ГОУВПО СПХФА, тел. раб.: 8-812-234-13-29.

Абышев Азад Зиядович – доктор химических наук, профессор кафедры фармацевтической химии ГОУВПО СПХФА, тел. раб.: 8-812-234-13-59.

Ивкин Дмитрий Юрьевич – аспирант кафедры фармакологии ГОУВПО СПХФА, тел. раб.: 8-812-234-13-29, тел. моб.: 8-921-401-89-26, e-mail: ivkin. mail.ru@mail.ru

Лужанин Владимир Геннадиевич – студент ГОУВПО СПХФА.

Information about the authors:

Krauz Vladislav Alekseevich – doctor of medicine, head of the Department of Pharmacology of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, work tel.: 8-812-234-13-29.

Abishev Azad Ziyadovich – doctor of chemistry, professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, work tel.: 8-812-234-13-59.

Ivkin Dmitry Yurievich – post graduate of the Department of Pharmacology of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, work tel.: 8-812-234-13-29, mobile phone 8-921-401-89-26, e-mail: ivkin. mail.ru@mail.ru

Luzhanin Vladimir Gennadievich – student of State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation.

5. На основании приведенных выше данных можно заключить, что некоторые из исследуемых субстанций являются эффективными при различных видах аритмий и целесообразно дальнейшее их исследование.

Список литературы

1. Абышев А.З., Агаев Э.М., Семенов Е.В. Антагонисты ионов кальция нового поколения. – Баку, 2003. – 66 с.

2. Маршутина Н.В. Об экспериментальном воспроизведении у кроликов инфаркта миокарда с аритмиями // Кардиология – 1972. – № 12. – С. 108–111.

3. Ольбинская Л.И. Антагонисты кальция в кардиологической практике // Кардиология. – 1990. – № 12. – С. 100–102.

4. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакол. и токсикол. – 1978. – № 4. – 497 с.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // 2-е изд. Под общей редакцией Р.У. Хабриева. – М.: «Медицина», 2005. – 421 с.

6. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б., Курсанова Г.Ю. Защита ишемизированного миокарда, антагонисты кальция, специфические брадикардические средства // Тез. докл. 1-го съезда Российского научн. общества фармакологов. – М., 1995. – С. 482.