

## ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Макарова Ю. А., Белова Л. А., Балашов В. П., Слесарев В. О., Мокейкина О. В.

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия (430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д.68), e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru*

Противоаритмическая активность двух четвертичных производных атенолола ЛХТ-2-05 и ЛХТ-К539 изучалась в эквитоксичных дозах (1 % от LD<sub>50</sub>, установленных для мышей при внутрибрюшинном введении). Противоаритмическую активность соединений оценивали на трех моделях: желудочковых аритмий в поздней стадии экспериментального инфаркта миокарда у собак, аконитиновой и хлоридкальциевой аритмий у мышей. Показано, что соединения обладают противоаритмическими свойствами, а по ряду показателей превосходят своего структурного предшественника. Кватернизация атома азота в молекуле атенолола позволяет получить соединения, эффективные при желудочковых нарушениях ритма ишемического происхождения, а также на моделях аритмий, генез которых опосредован нарушением кальциевого гомеостаза и нарушением функции натриевых каналов.

Ключевые слова: острая ишемия миокарда, противоаритмическая активность, бета-адреноблокаторы.

## THE ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY QUARTER DERIVATIVES ANTI-ARRHYTHMIC PREPARATIONS

Makarova Y. A., Belova L. A., Balashov V. P., Slesarev V. O., Mokeikina O. V.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Mordovian state university named after N. P. Ogaryov", Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru*

The anti-arrhythmic activity of the atenolol quarter derivatives LXT-2-05 and LXT-K539 has been studied in equitoxic doses of 1 % of LD<sub>50</sub> specified for mice at intra-abdominal injections. The activity being estimated by 3 models: ventricle arrhythmia at later stages of experimental myocardial infarct in dogs, aconitin and calcium chloride arrhythmia in mice. The preparations used are shown to possess anti-arrhythmic properties, and by a number of indices exceed their structural predecessors. Quarter derivatives of nitrogen atoms in the atenolol molecule afford to obtain preparations (LXT-2-05 and LXT-K539), effective for the models whose genesis is mediated by calcium homeostasis disorder and by the disorder of the sodium channel functions.

Key words: acute myocardium ischemia, anti-arrhythmic activity, beta-adrenoblockers.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца занимает первое место по частоте осложнений и количеству смертельных исходов во всех развитых странах мира [2]. Наиболее часто непосредственной причиной внезапной сердечной смерти таких больных являются жизнеугрожающие аритмии, возникающие вследствие электрической нестабильности миокарда [7].

Своевременное назначение и выбор антиаритмической терапии являются важной составляющей частью успешного лечения и определяют прогноз жизни таких больных. По-прежнему обсуждаются вопросы соотношения эффективности и безопасности используемых антиаритмических средств в лечении нарушений ритма у больных с ишемической болезнью сердца. Во многих исследованиях отмечается положительное влияние терапии β-адреноблокаторами на развитие и течение аритмий у больных [9]. Кардиопротекторные свойства препаратов этой группы позволяют отнести их к препаратам выбора. Однако

существенными ограничениями для их использования являются провоцируемые ими побочные эффекты: бронхоспазм, ухудшение проводимости, снижение сократимости, а также недостаточная широта их терапевтического действия. Поэтому перспективным направлением в решении этого вопроса является создание новых четвертичных производных известных антиаритмиков путем модификации молекулы структурного предшественника.

В опубликованных ранее работах была продемонстрирована противоишемическая активность четвертичных производных  $\beta$ -адреноблокаторов атенолола с лабораторными шифрами ЛХТ-К539 и ЛХТ-2-05 в эксперименте. Необходимой задачей доклинического изучения потенциальных антиаритмических средств является исследование спектра антиаритмического действия на моделях, основанных на различных механизмах аритмогенеза.

**Цель исследования** – изучить противоаритмические свойства N-аллильных производных  $\beta$ -адреноблокатора атенолола (ЛХТ-К539 и ЛХТ-2-05).

**Материалы и методы исследования.** Противоаритмическая активность четвертичных производных атенолола (ЛХТ-К539 и ЛХТ-2-05), различающихся между собой анионной частью молекулы, в сравнении со своим структурным предшественником, была исследована в эквитоксичных дозах (1 % от LD<sub>50</sub>), установленных для мышей при внутрибрюшинном введении, на моделях желудочковых аритмий в поздней стадии инфаркта миокарда у собак, аконитиновой и хлоридкальциевой аритмий у мышей.

Смешанные – предсердно-желудочковые – аритмии воспроизводили у нелинейных мышей весом 18–20 г. введением аконитина (аконитина нитрат, субстанция, «Sigma», Германия), в хвостовую вену в дозе 50 мкг/кг через 5 минут после внутривенной инъекции изучаемых соединений в растворе объемом не более 0,1 мл [5]. Критерием эффективности на данной модели являлись частота возникновения эктопических нарушений ритма и развитие нарушений проводимости, а также летальность животных. Хлоридкальциевую аритмию вызывали внутривенным введением хлорида кальция в дозе 250 мг/кг у белых лабораторных мышей весом 18–20 г. [3]. В качестве показателя активности соединений использовали частоту возникновения фибрилляции желудочков, латентный период и летальность подопытных животных. Желудочковые нарушения сердечного ритма у собак, возникающие в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда, воспроизводили по методу Harris S., 1950 [10], в модификации Я. В. Костина и Э. И. Генденштейна (1990). Эксперименты выполняли на половозрелых собаках обоего пола массой 7000–12000 г. В качестве средства для наркоза применяли тиопентал натрия в дозе 40 мг/кг внутривенно. У животных осуществляли запись ЭКГ во II стандартном отведении. Субстанции ЛХТ-К539 и ЛХТ-2-05 получены из ООО «ВНЦ БАВ», Старая Купавна, Россия.

Распределение животных по группам, данные об их количестве, дозы и пути введения веществ представлены в таблицах и тексте работы.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики [4].

**Результаты исследования и их обсуждение.** На модели желудочковых аритмий, развивающихся в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак, нами была оценена купирующая противоаритмическая активность соединений, и продолжительность их противоаритмического действия. Внутривенное введение тестируемых соединений собакам с инфарктом миокарда сопровождалось достижением нормализации сердечного ритма в дозах 0,5 – 1,0 от LD<sub>50</sub>. Длительность противоаритмического эффекта у собак после введения испытуемых веществ находилась соответственно в диапазоне от 81±9 до 130±21 минут (табл. 1).

**Таблица 1**

**Противоаритмическое действие исследуемых соединений в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак**

№ п/п	Испытуемое соединение, доза, мг/кг (% от LD <sub>50</sub> )	Исходный ритм сердца		Ритм сердца после введения		Число животных		Начало ППАЭ, мин	Длительность ППАЭ, мин
		ЧСС	ЧЭС	ЧСС	ЧЭС	в опыте	с ППАЭ		
1	Атенолол 2,3 (1%)	187±11	108±7	129±5	68±4	5	0		
2	ЛХТ-К539, 1,9 (0,5%) 3,9 (1%)	170±5,5	76±16	148±5	20	5	4	14±2	81±9
		163±4	95±14	140±6	0	6	6	20±3	130±21
3	ЛХТ-2-05, 1,8 (0,5%) 3,7 (1%) <sup>Л</sup>	161±7	110±7	145±3	43; 50	6	4	8,5±0,9	90±21
		166±6	60±8	95±6	20	4	1	10	120

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧЭС – частота эктопических сокращений; ППАЭ – полный противоаритмический эффект; <sup>Л</sup> – у животных развивалась нарастающая брадикардия с асистолией.

Таким образом, оба испытуемых вещества проявляют заметную дозозависимую противоаритмическую активность в условиях данной экспериментальной патологии. Оптимальной терапевтической дозой для соединения ЛХТ-2-05 является доза, соответствующая 0,5 % от её LD<sub>50</sub>, тогда как ЛХТ-К539 успешно корректирует нарушенный сердечный ритм и в дозе 1 % от LD<sub>50</sub>. Продолжительность противоаритмического действия веществ была сопоставима с длительностью эффекта классических противоаритмических

средств [6], что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения четвертичных производных атенолола в качестве противоаритмических средств.

На следующем этапе исследования была поставлена задача по изучению возможных механизмов фармакологического действия исследуемых соединений. Поскольку на модели сердечных аритмий в позднюю стадию инфаркта миокарда у собак наибольшую активность проявило четвертичное производное атенолола – ЛХТ-К539, оно было выбрано для дальнейшего углубленного исследования. Для косвенной оценки способности четвертичного производного ЛХТ-К539 блокировать быстрый натриевый ток была использована модель аконитиновой аритмии у мышей [9]. Результаты экспериментов представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Противоаритмические свойства атенолола и ЛХТ-К539 на аконитиновой модели аритмии у мышей**

Исследуемые соединения	Доза, мг/кг (% от LD <sub>50</sub> )	Количество животных			Начало аритмии, сек	Длительность аритмии, мин	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг
		в опыте	с аритмией	погибших			
контроль		9	9 (100%)	1 (11%)	47,9±6,6	76±8,7	
Атенолол	2,3 (1%)	6	6 (100%)	5 (83%)	39,2±7,4	86±11,8	
ЛХТ-К539	0,8 (0,2%)	6	6 (100%)	0 (0%)	37,8±15,3	39,5±12,9	2,6±0,6
	1,9 (0,5%)	5	4 (80%)	0 (0%)	140,0±15,8*	55,2±19	
	2,9 (0,7%)	6	4 (67%)	1 (17%)	144,5±11*	74±16	
	3,9 (1%)	4	0 (0%)	1 (25%)			

Примечание: \* – различия с контролем достоверны при p<0,05.

В контрольной серии опытов нарушения ритма сердца возникали в среднем через 47,9±6,6 сек и сохранялись на протяжении 76±8,7 сек. Янтарнокислая соль N-аллильного производного атенолола оказала дозозависимое противоаритмическое действие, что позволило определить ЭД<sub>50</sub>, которая составила 2,6±0,6 мг/кг. Следует отметить, что в дозе 3,9 мг/кг (1 % от LD<sub>50</sub>) ЛХТ-К539 полностью предупреждало развитие аритмий у всех подопытных животных, включенных в эксперимент.

На следующем этапе мы провели испытания ЛХТ-К539 на модели хлоридкальциевых нарушений ритма сердца у мышей (табл. 3). Постепенное увеличение величины введенной дозы ЛХТ-К539 повышало успех достижения противофибрилляторного эффекта и снижало летальность в группах подопытных животных. ЭД<sub>50</sub> для тестируемого соединения на данной модели аритмии составила 2,9±0,8 мг/кг.

**Таблица 3**

**Противофибрилляторная активность исследуемых соединений на модели хлоридкальциевой фибрилляции желудочков**

№№	Исследуемы	Доза, мг/к	Количество животных	Латентный	ЭД <sub>50</sub>
----	------------	------------	---------------------	-----------	------------------

	е соединения	г (% от LD <sub>50</sub> )	в опыте	с аритмией	с ФЖ	погибших	период, сек	мг/кг
1	Контроль		8	8 (100%)	7 (88%)	7 (88%)	2,6±0,4	
2	Атенолол	2,3 (1%)	6	5 (83%)	4 (67%)	4 (67%)	3,3±1,4	
3	ЛХТ-К539	0,9 (0,2%)	6	6 (100%)	6 (100)	4 (67%)	2,9±0,3	2,9±0,8
		1,9 (0,5%)	6	3 (50%)	2 (33%)*	1 (17%)*	5,4±0,3	
		2,9 (0,7%)	6	2 (33%)*	1 (17%)*	0 (0%)*	56±0,6	
		3,9 (1%)	6	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	-	

Примечания: \* – отличия от контрольных значений достоверны при  $p < 0,05$ ; ФЖ – фибрилляция желудочков.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о возникновении новых фармакологических свойств у четвертичных производных атенолола, в сравнении со своим структурным предшественником. Кватернизация атома азота в молекуле атенолола позволяет получить соединения, эффективные на моделях, генез которых опосредован нарушением кальциевого гомеостаза и нарушением функции натриевых каналов.  $\beta$ -адреноблокаторы и, в частности атенолол, малоэффективны в таких экспериментальных условиях. Аналогичное повышение эффективности и расширение спектра противоаритмической активности были выявлены рядом авторов и при исследовании других четвертичных производных антиаритмических средств и местных анестетиков [1;6].

### Выводы

1. Изученные аллильные производные  $\beta$ -адреноблокатора атенолола (ЛХТ-К539 и ЛХТ-2-05) в дозах 0,5–1 % от LD<sub>50</sub>, проявляют противоаритмическую активность на модели желудочковых нарушений ритма, возникающих в поздней стадии экспериментального инфаркта миокарда.

2. Механизм фармакологического действия четвертичных производных атенолола (на примере ЛХТ-К539) во многом связан с блокадой быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов и поддержанием кальциевого гомеостаза.

### Список литературы

1. Блинов Д. С., Костин Я. В., Скачилова С. Я. Исследование некоторых аспектов механизма противоаритмического действия третичного производного лидокаина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – № 3. – Т. 67. – С. 22-24.
2. Гайсенко О. В. Внезапная сердечная смерть: этиологические аспекты у разных возрастных групп населения, факторы риска, методы профилактики // Рацион. фармакотер. в кардиологии. – 2011. – № 7. – Т. 2. – С. 204-211.
3. Горбунова В. В., Горбунов Н. П. Сравнительное изучение активности антиаритмических

средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей // Фармакол. и токсикол. – 1983. – № 3. – С. 48-50.

4. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика, 1976. – С. 598.

5. Каверина Н. В., Сенова З. П. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. – М., 1981. – С.97-103.

6. Костин Я. В., Блинов Д. С., Моисеева И. Я. Противоаритмическая активность аммониевого производного тримекаина на фоне ишемического повреждения сердца / Я. В. Костин // Эксп. и клин. фармакол. – 2003. – № 3. – Т. 66. – С. 29-31.

7. Филиппов Е. В., Якушин С. С. Внезапная сердечная смерть: проблемы стратификации риска и выбора лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7. – Т. 2. – С. 212-218.

8. Шляхто Е. В., Новикова И. В. Нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 23. – С.5-9.

9. Юрвичус И.А., Розенштраух Л.В. Формирование эктопического возбуждения в сердце под действием аконитина. II. Генерация осцилляторных колебаний мембранного потенциала и тока // Кардиология. – 1980. – № 8. – С. 61-65.

10. Harris A. S. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circulation Res. – 1950. – Vol. 1, N. 6. – P.1318-1328.

#### **Рецензенты:**

Инчина Вера Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

Зорькина Ангелина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и функциональной диагностики ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.