

УДК 616.12-008.318-085-092.9:615.222.07
ББК 54.101+52.81
Б-74

Богус Саида Казбековна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городская больница №2 Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, т.: 79184686026, e-mail: sayda_777@mail.ru;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 79284292122, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Суздалев Константин Филиппович, кандидат химических наук, доцент кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Южный федеральный университет", т.: 79188567100, e-mail: konsuz@gmail.com.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ И СТРОФАНТИНОВОЙ МОДЕЛЕЙ АРИТМИЙ (рецензирована)

Проведено сравнительное изучение влияния производного индола SS-68, амиодарона, атенолола, анаприлина, хинидина, аймалина и лидокаина на нарушения ритма сердца, индуцированные адреналином и строфантином.

Установлено, что при адреналиновой аритмии в опытах на крысах SS-68 по активности превосходит амиодарон, однако уступает ему по широте терапевтического действия. По сравнению с анаприлином и атенололом SS-68 менее значимо как по активности так и по широте терапевтического действия.

В условиях строфантиновой аритмии в экспериментах на кошках SS-68 по активности и широте терапевтического действия превосходит хинидин и лидокаин, однако уступает в этом отношении верапамилу и хинидину.

Ключевые слова: производное индола SS-68, амиодарон, атенолол, анаприлин, хинидин, аймалин, лидокаин, верапамил, адреналиновая и строфантиновая модели аритмий.

Bogus Saida Kazbekovna, Candidate of Medicine, a cardiologist of Municipal budget health care institution city hospital № 2 of the Krasnodar Municipal Medical Diagnostic Association, tel.: 79184686026, e-mail: Sayda_777@mail.ru;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Suzdalev Konstantine Filippovich, Candidate of Chemistry, associate professor of the Department of Chemistry of Natural and Macromolecular Compounds of the Chemistry Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Southern Federal University," tel.: 79188567100, e-mail: konsuz@gmail.com.

ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 IN ADRENALINE AND STROPHANTINE ARRHYTHMIA MODELS (Reviewed)

A comparative study of the effect of indole derivatives SS-68, amiodarone, atenolol, anaprilin, quinidine, imaline and lidocaine on cardiac arrhythmias induced by epinephrine and strophantine has been conducted. It has been found that in adrenaline arrhythmia in rats SS-68 surpasses amiodarone in activity, but inferior to it in the breadth of therapeutic action. Compared with atenolol and anaprilin SS-68 is less significant both in activity and in the breadth of the therapeutic effect.

In strophantine arrhythmias in experiments on cats SS-68 in activity and the breadth of therapeutic action is superior to quinidine and lidocaine, but inferior in this respect to verapamil and quinidine.

Keywords: indole derivative SS-68, amiodarone, atenolol, propranolol, quinidine, aymalin, lidocaine, verapamil, adrenaline and strophantine models of arrhythmias.

Многообразие антиаритмического действия соединения SS-68 [при аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой и хлоридцезиевой моделях нарушений ритма сердца (НРС)] послужило основанием к исследованию этого вещества в условиях адреналиновой и строфантиновой аритмий.

Известно, что адреналиновая модель аритмии используется для отбора веществ со свойствами антиаритмиков II и IV классов согласно классификации Vaughan-Williams [1]. Аритмогенный эффект катехоламинов, в том числе адреналина, обусловлен увеличением под их влиянием проводимости кальциевых каналов и возникновением эктопической пейсмекерной активности в предсердиях и желудочках [2].

НРС, индуцируемые интоксикацией сердечными гликозидами, в частности строфантином, связывают с угнетением функции мембранной Na^+ , K^+ – АТФазы в сердце и ЦНС. Токсические дозы строфантина, оказывая тормозящее влияние на активность Na^+ , K^+ -насоса в сарколемме кардиомиоцитов, нарушают удаление из клетки Na^+ , попавшего в неё в процессе возбуждения, и возврат K^+ , вышедшего из нее в момент реполяризации мембраны [2].

Целью работы явилось сравнительное изучение влияния SS-68, амиодарона, атенолола, анаприлина, хинидина, аймалина и лидокаина на НРС, вызванные адреналином и строфантином.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Адреналиновая модель аритмии создавалась в опытах на наркотизированных (этамилал натрия 35-40 мг/кг внутривенно) нелинейных крысах путем внутривенного (в/в) введения адреналина гидрохлорида в дозе 0,03 мг/кг (0,005% раствор) [3]. Исследуемое соединение и референтные препараты (амиодарон, атенолол, анаприлин) вводились в/в в возрастающих дозах за 2 мин. до инъектирования адреналина. Строфантинная модель аритмии воспроизводилась в экспериментах на наркотизированных (этамилал натрия 50 мг/кг внутривенно) кошках. Животным в/в одномоментно вводили 0,07 мг/кг строфантина *K* в виде 0,01% раствора, затем через каждые 10 мин. – по 0,01 мг/кг до появления аритмии [4]. После этого в/в инъектировали исследуемое вещество и препараты сравнения (хинидин, аймалин, лидокаин, верапамил).

О способности веществ проявлять антиаритмическое действие в условиях адреналиновой и строфантинной модели аритмии судили по ЭКГ, регистрируемой во II стандартном отведении.

Антиаритмическую активность веществ оценивали путем сопоставления их средних эффективных доз (ЭД_{50}) и терапевтических индексов, представляющих собой отношение средних летальных доз (ЛД_{50}) к ЭД_{50} и характеризующих широту терапевтического действия [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что SS-68 при адреналиновой аритмии проявляет значимое антиаритмическое действие. Сопоставление ЭД_{50} и антиаритмических индексов исследованного соединения и референтных препаратов показало, что SS-68 по первому показателю в 2,1 раза превосходит амиодарон, а по второму – в 1,5 раза уступает ему (табл. 1). По сравнению с анаприлином и атенололом SS-68 как по активности, так и широте терапевтического действия в 3,0 и 1,3, 1,8 и 2,6 раза соответственно менее значимо, чем отмеченные референтные препараты (табл. 1).

Таблица 1 - Сравнительная активность SS-68, амиодарона, атенолола и анаприлина при предупреждении адреналиновой аритмии в опытах на наркотизированных крысах

Вещество	Антиаритмическая активность		Острая токсичность для крыс при в/в введении ¹		Антиаритмический индекс	
	ЭД_{50} , мг/кг	относительная ²	ЛД_{50} , мг/кг	относительная ²	абсолютный	относительный ²
SS-68	2,7 [25] (2,2 ÷ 3,4)	<u>0,33</u> 0,56	53,6 [30] (51,4 ÷ 55,8)	<u>0,43</u> 1,46	19,9	<u>0,78</u> 0,38
Амиодарон	5,7 [30] (5,1 ÷ 6,4)	<u>0,16</u> 0,26	172,4 [30] (166,4 ÷ 178,6)	<u>0,13</u> 0,45	30,2	<u>1,18</u> 0,58
Атенолол	1,5 [25] (1,2 ÷ 1,8)	<u>0,60</u> 1,0	78,3 [30] (75,9 ÷ 80,9)	<u>0,29</u> 1,0	52,2	<u>2,04</u> 1,0
Анаприлин	0,9 [35] (0,8 ÷ 1,1)	<u>1,0</u> 1,67	23,0 [25] (19,7 ÷ 26,8)	<u>1,0</u> 3,40	25,6	<u>1,0</u> 0,49

¹ Соединение SS-68, амиодарон, атенолол и анаприлин в 0,5% растворе.

² В числителе – относительно анаприлина, в знаменателе – атенолола.

Примечание. Здесь и в таблице 2 в скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$, квадратных – количество животных.

В опытах с купированием строфантинной аритмии SS-68 также проявляло значимое антиаритмическое действие. При сопоставлении ЭД_{50} и антиаритмических индексов изучаемого

соединения и препаратов сравнения оказалось, что SS-68 по первому и второму показателям в 2,9 и 2,9, 2,4 и 4,6 раза превосходит хинидин и лидокаин соответственно (табл. 2).

Таблица 2 - Сравнительная активность соединения SS-68 хинидина, аймалина, лидокаина и верапамила при купировании строфантиновой аритмии в опытах на наркотизированных кошках

Вещество	Антиаритмическая активность		Острая токсичность для крыс при в/в введении ¹		Антиаритмический индекс	
	ЭД ₅₀ , мг/кг	относительная ²	ЛД ₅₀ , мг/кг	относительная ²	абсолютный	относительный ²
SS-68	4,7 [30]	<u>0,13</u>	53,6 [30]	<u>0,29</u>	11,4	<u>0,45</u>
	(4,1 ÷ 5,4)	2,40	(51,4 ÷ 55,8)	0,52		4,56
Хинидин	13,8 ³	<u>0,04</u>	54,2 ⁴	<u>0,28</u>	3,9	<u>0,15</u>
	(10,2 ÷ 17,4)	0,82		0,52		1,56
Аймалин	2,4 ⁵	<u>0,25</u>	33,0 ⁶	<u>0,46</u>	13,8	<u>1,8</u>
	(1,7 ÷ 3,1)	4,71		0,85		5,5
Лидокаин	11,3 ³	<u>0,05</u>	28,0 ⁷	<u>0,55</u>	2,5	<u>0,10</u>
	(9,1 ÷ 13,4)	1,0		1,0		1,0
Верапамил	0,6 [35]	<u>1,0</u>	15,3 ⁸	<u>1,0</u>	25,5	<u>1,0</u>
	(0,5 ÷ 0,8)	18,8		1,83		10,2

¹ Соединение SS-68 в 0,5% растворе.

² В числителе – относительно верапамила, в знаменателе – лидокаина.

³ Оноприев В.В. [6]

⁴ Галенко-Ярошевский П.А., Тихонов А.В. [7].

⁵ Дольская О.А. [8].

⁶ Джахангиров Ф.И., Садритдинов Ф.С. [9].

⁷ Гальго Д.С. [10].

⁸ Тихонов А.В. [11].

В случаях сопоставления ЭД₅₀ соединения SS-68, верапамила и аймалина выявлено, что первое вещество как по антиаритмической активности, так и широте терапевтического действия в 7,8 и 2,2, 2,0 и 1,2 раза соответственно уступает верапамилу и аймалину. (табл. 2).

Таким образом, в условиях адреналиновой модели аритмии в опытах на крысах SS-68 по активности превосходит амиодарон, однако уступает ему по широте терапевтического действия. По сравнению с анаприлином и атенололом SS-68 менее значимо как по активности, так и по широте терапевтического действия. Соединение SS-68 может быть отнесено к антиаритмикам II и IV классов.

При строфантиновой аритмии в экспериментах на кошках SS-68 по активности и широте терапевтического действия превосходит хинидин и лидокаин, однако уступает верапамилу и хинидину.

Литература:

1. Vaughan-Williams E.M. Classification of antiarrhythmic drugs // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Suppl. 2. P. SI-S7.
2. Антиаритмические средства: фармакотерапевтические аспекты, методы поиска и доклинического изучения / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.]. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 431 с.
3. Шаталов А.В., Дмитриева Н.В. Многопараметрическое описание экспериментальных аритмий как способ оценки специфического антиаритмического действия веществ // Химико-фармацевт. журн. 1986. Т. 20, №3. С. 322-326.
4. Аммар Э.И., Кудрин А.Н. Антиаритмическая активность бета-N-гексаметиленимино-β-бутоксипропиофенона (ТГ-17), новокаинамида и хинидина при аритмиях сердца, вызванных строфантином K у кошек // Фармакология и токсикология. 1969. Т. 32, №5. С. 566-570.
5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.
6. Оноприев В.В. Антиаритмические свойства некоторых производных пиперидина, пиридина и ГОМК: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1994. 23 с.
7. Галенко-Ярошевский П.А., Тихонов А.В. Сравнительная характеристика активности препаратов лития и антиаритмических средств при строфантиновой, хлоридбариевой аритмиях в эксперименте // Фармакология и токсикология. 1985. №5. С. 48-50.
8. Дольская О.А. Антиаритмическая активность и острая токсичность новых 1,3-дизамещенных производных индола: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2010. 22 с.
9. Джахангиров Ф.И., Садритдинов Ф.С. Сравнительная противоаритмическая и противофибрилляторная активность аллапинина и известных противоаритмических средств //

ДАН УзССР. 1985. №7. С. 47-48.

10. Галыго Д.С. Антиаритмические свойства леокаина, суфана и их сочетаний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1996. 25 с.

11. Тихонов А.В. Влияние лития оксибутирата на нарушение ритма сердца в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1985. 22 с.

References:

1. *Vaughan-Williams EM Classification of antiarrhythmic drugs // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Suppl. 2. P. SI S7.*

2. *Antiarrhythmic drugs: pharmacological aspects, methods of search and pre-clinical study/ Galenko-Yaroshevsky P.A. Krasnodar: Education-South, 2012. 431 p.*

3. *Shatalov A.V., Dmitrieva N.V. Multiparametric description of experimental arrhythmias as a way of assessment of specific antiarrhythmic action of substances // Chem-pharmacy journal. 1986. V. 20, № 3. P. 322 - 326.*

4. *Ammar E.I., Kudrin A.N. Antiarrhythmic activity of beta-N – hexamethyleneimino- β -butoxipropio-phenon (TG-17), novocain amide and quinidine in cardiac arrhythmia caused by strophantine K in cats // Pharmacology and Toxicology. 1969. V. 32, № 5. P. 566 570.*

5. *Belenky M.L. Elements of quantitative estimation of pharmacological effect. L., 1963. 151 p.*

6. *Onopriev V.V. Antiarrhythmic properties of some derivatives of piperidine, pyridine, and GHB: abstr. dis. ... Cand. of Med. Rostov-on/ D, 1994. 23 p.*

7. *Galenko-Yaroshevsky P.A., Tikhonov A.V. Comparative characteristics of the activity of lithium preparations, and antiarrhythmic remedies in strophantine, chloride barium arrhythmias in the experiment // Pharmacology and Toxicology. 1985. № 5. P. 48 50.*

8. *Dolskaya O.A. Antiarrhythmic activity and acute toxicity of new 1,3-disubstituted indole derivatives: abstr. dis. ... Cand. of Med. Kupavna, 2010. -22 p.*

9. *Dzhakhangirov F.I., Sadritdinov F.S. Comparative antiarrhythmic and antifibrillatory activity of allapinine and known antiarrhythmic preparations // DAS UzSSR. 1985. № 7. P. 47 48.*

10. *Galygo D.S. Antiarrhythmic properties of leocaine, sufa and their combinations: abstr. dis. ... Cand. of Med. Rostov-on/D, 1996. 25 p.*

11. *Tikhonov A.V. Effect of lithium hydroxybutyrate on cardiac arrhythmias in the experiment: abstr. dis. ... Cand. of Med. Rostov-on/ D, 1985. 22 p.*