

3) Евремов М., Никитин С. Осторожно! Вредные продукты! – СПб. Невский проспект, 2008. – С. 122.

СРАВНЕНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА И ТРАДИЦИОННЫХ АНТИАРИТМИКОВ НА АКОНИТИНОВОЙ МОДЕЛИ АРИТМИИ У БЕЛЫХ КРЫС

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Гончарук В.В., 5 к., 10 гр., ПФ

Кафедра фармакологии

Научный руководитель – к.м.н., доцент Вдовиченко В.П.

Противоаритмические препараты, используемые сегодня в клинической практике, обладают многочисленными недостатками, а именно, имеют множество побочных реакций. Таким образом, врач должен взвесить, что хуже: аритмия без лечения или побочные эффекты антиаритмиков. Наиболее опасным и парадоксальным, на первый взгляд, побочным эффектом противоаритмических препаратов является возникновение аритмий – проаритмогенный эффект. В связи с этим сохраняется устойчивый интерес к поиску новых, более активных и безопасных антиаритмиков. Одним из таких перспективных классов для поиска новых антиаритмиков считаются производные декагидрохинолина [2].

В ходе проведенных ранее исследований, была изучена активность 12 новых, ранее не изученных производных декагидрохинолина, зашифрованных под порядковыми номерами ФАВ-1 – ФАВ-12 (ФАВ – фармакологически активное вещество). Проведенные эксперименты выявили два противоаритмически активных соединения: ФАВ-7 и ФАВ-8, причем ФАВ-7 было несколько более активно, чем ФАВ-8. Производные декагидрохинолина, синтезированы в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова (город Алматы) под руководством К.Д. Пралиева. По химическому строению изученные вещества представляют собой α- и γ-спирты или соответствующие кетоны, имеющие замещения у декагидрохинолинового кольца – в 1, 2, 4 – положениях.

В данной работе исследовалось производное декагидрохинолина ФАВ-7.

Изучение противоаритмических свойств у новых производных класса декагидрохинолинов проведено на аконитиновой экспериментальной модели аритмий у крыс [3; 4]. Аконитин обладает судорожно-паралитическим действием, которое обусловлено стойким повышением натриевой проницаемости возбудимых мембран

кардиомиоцитов и их деполяризации вследствие этого. Аритмия, вызванная аконитином, является типичной предсердно-желудочковой аритмией, которая может переходить в фибрилляцию и заканчиваться асистолией. Таким образом, аконитиновая модель аритмии коррелирует со свойствами антиаритмиков I класса (особенно IA и IC) [1, 3, 5]. Эталоном в данном исследовании являлись антиаритмические препараты, применяемые в клинике: хинидин, прокаинамид, лидокаин, верапамил. Исследуемые вещества и эталоны вводили наркотизированным тиопенталом натрия (50 мкг/кг) беспородным белым крысам обоего пола весом 160-220 г. в различных дозах внутривенно (в бедренную вену).

О противоаритмическом действии соединений судили по следующим параметрам:

- способности предотвращать наступление аритмии;
- способности удлинять латентный период уже начавшейся аритмии;
- способности сокращать длительность аритмии.

У ФАВ-7 и антиаритмиков – препаратов сравнения (эталонов) вычислялся противоаритмический индекс (ПИ), который представляет собой отношение летальной дозы (LD_{50}) и эффективной дозы (ED_{50}). Для таких расчётов у препаратов сравнения (эталонов) и ФАВ-7 проведены стандартные исследования острой токсичности у белых крыс (при внутрибрюшинном введении) [5].

Как видно из данных таблицы 1 декагидрохинолиновое производное ФАВ-7 отличается высокой антиаритмической активностью и низкой токсичностью. Это выражается в высоком противоаритмическом индексе, превосходящем на аконитиновой модели аритмии все взятые для сравнения эталонные препараты (хинидин, прокаинамид, лидокаин, верапамил), используемые в течение ряда лет в клиниках всего мира для лечения различных тахикардий. Только ФАВ-7 обладало уникальным профилактическим действием в отношении возникновения аконитиновой модели аритмии. Заслуживает особого упоминания, что ни один из исследуемых классических антиаритмиков не обладал подобным фармакологическим действием.

Таблица 1 – Сравнение показателей противоаритмической активности ФАВ-7 и эталонных антиаритмиков на аконитиновой модели аритмии у белых крыс.

Вещество	Доза (мг/кг)	Кол. крыс	Профилактика возникновения аритмии (% крыс)	Удлинение латентного периода (%)	LD_{50} (мг/кг)	ED_{50} (мг/кг)	ПИ
Контроль		15	0	0	-	-	-
ФАВ-7	1	6	0	0	> 200	> 10	> 20
	5	10	60	40			
	10	15	50	50			

	20	19	100	0			
Хинидин	10	6	0	40	115	24	4,8
	20	6	0	100			
	30	6	0	40			
Прокаинамид	20	6	0	0	267	35	7,9
	40	6	0	70			
	70	6	0	100			
Лидокаин	5	6	0	0	153	0	0
	7,5	6	0	0			
	15	6	0	0			
Верапамил	1	6	0	0	44	0	0

Выводы:

Соединение декагидрохинолина ФАВ-7 обладает уникальным свойством: способностью предотвращать возникновение аконитиновой аритмии. Важно отметить, что этого свойства лишены все изученные эталонные препараты – антиаритмики (см. таблицу 1).

Таким образом, можно считать, что ФАВ-7 более эффективное вещество при предсердно-желудочковых аритмиях (т.е. аконитиновой модели аритмии), чем любой из взятых для экспериментов препаратов сравнения.

При этом ФАВ-7 превосходит хинидин и прокаинамид по эффективности, т. е. по противоаритмическому индексу (см. таблицу 1).

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно предположить принадлежность ФАВ-7 к I классу антиаритмиков (т.е. является блокатором натриевых каналов). Однако для точного определения места этих декагидрохинолинов в ряду антиаритмиков, несомненно, необходимы дополнительные обширные доклинические исследования с перспективой последующего проведения клинических испытаний и введения в клиническую практику.

Список литературы

1. Brunton, L. Laurence, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. Laurence Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. 11th Ed, N. Y.: McGraw-Hill, 2006. – P. 899-933.
2. Прихожий, С.С. Изучение противоаритмической активности и токсичности некоторых производных декагидрохинолина / С.С. Прихожий, Л.И. Ухова // Материалы 3-го съезда фармацевтов БССР. – Минск. – 1977. – С. 211-213.
3. Scherf, D. Mechanism of ventricular fibrillation // Cardiologia. – 1950. – Vol. 16. – N 4. – P. 232-242.
4. Shi-Sheng Zhou. Effect of Cl – channel blockers on aconitine-induced arrhythmias in rat heart /Shi-Sheng Zhou [et al] // Experimental Physiology. - 2005- Vol. 90.6 – P. 865-872.
5. Беленький, М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.А. Беленький – Л.: Изд-во мед. лит-ры, 1963. – 152 с.