

УДК 616.12—008.3:615.31

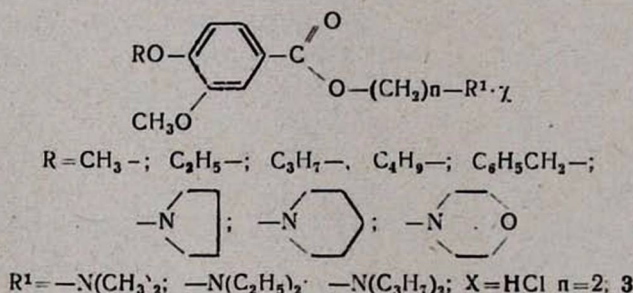
С. С. ВАСИЛЯН, Р. А. АЛЕКСАНЫАН, Э. С. МАРАШЯН

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОЭФИРОВ 3,4-ДИАЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Изучалось противоаритмическое действие некоторых аминоэфиров 3,4-диалкоксибензойных кислот. Установлено, что 3 из 135 испытуемых соединений обладают противоаритмическим действием. Наиболее активным оказался пр. № 9730, который в дозе 3 мг на кг массы при внутривенном введении предупреждает аритмию сердца, вызванную аконитином и хлористым кальцием у мелких лабораторных животных.

Согласно данным А. Л. Мнджояна и соавт. [6], некоторые аминоэфиры п-алкоксибензойных кислот обладают коронарорасширяющим, ганглиоблокирующим и местноанестезирующим действием. Известно, что как ганглиоблокирующие [5, 9, 10], так и местноанестезирующие [11] средства, помимо специфических свойств, обладают также противоаритмическим действием.

Исходя из вышеизложенного, было проведено испытание противоаритмического действия аминоэфиров 3,4-диалкоксибензойных кислот в количестве 135 соединений, синтезированных в ИТОХ [7], со следующей общей формулой:



Методы исследования

Противоаритмическую активность испытуемых соединений изучали на двух экспериментальных моделях: аритмии смешанного типа и аритмии желудочковой формы. Аритмию смешанного типа получали аконитином (40 мкг на кг веса животного) у наркотизированных крыс мас-

сой 200—220 г по методу, описанному Э. И. Веденевой [4]. Изучаемые препараты испытывали в дозах 1, 3, 10 и 15 мг на кг веса животного внутривенно. Электрокардиограмму снимали во II стандартном отведении до и через 3, 5, 15 и 20 мин после введения веществ.

Желудочковую форму аритмии сердца вызывали хлористым кальцием (142 мг на кг веса животного внутривенно) у наркотизированных мышей массой 20—25 г по методу, описанному Э. М. Аммар [1]. Препараты вводили внутривенно в дозах 3, 6, 10 мг на кг веса животного до введения хлористого кальция. Электрокардиограмму снимали в трех стандартных отведениях с применением предложенной нами методики одновременного визуального наблюдения [3].

Для сравнения противоритмической активности испытуемых соединений с известным противоритмическим препаратом—новокаином—пользовались противоритмическим индексом, представляющим отношение LD_{50} к ED_{50} . Величины LD_{50} и ED_{50} были определены при статистической обработке данных по методу Литчфильда и Уилкоксона (по [2]).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что некоторые из 135 производных аминоксифиров 3,4-диалкоксибензойных кислот обладают противоритмическим действием. На аконитиновой модели аритмии сердца наиболее активным оказался гидрохлорид диэтиламинопропилового эфира 3,4-диалкоксибензойной кислоты—препарат №9730 (рис. 1), который в дозе 3 мг на кг массы животного за 2 минуты до введения аконитина предупреждает аритмию сердца у 60% крыс. У остальных животных препарат лишь изменяет характер аритмии. У контрольных животных после введения аконитина наступало на 2—3-й мин замедление синусового ритма, затем возникали одиночные желудочковые экстрасистолы, переходящие в желудочковую бигеминию и полиопные желудочковые экстрасистолы.

Аналог этого препарата—гидрохлорид дипропиламинопропилового эфира 3,4-диалкоксибензойной кислоты (препарат № 9733) в дозе 6 мг на кг массы животного за 2 мин до введения аконитина предупреждал аритмию сердца у 30% подопытных животных.

Препарат № 9736 (гидрохлорид пирролидиноэтилового эфира 3,4-диалкоксибензойной кислоты) в дозе 10 мг на кг массы животного при внутривенном введении предупреждает аритмию сердца у 10% подопытных животных.

Из вышеизложенного следует, что самым эффективным противоритмическим средством при данной форме аритмии оказался препарат № 9730.

Аналогичное противоритмическое действие проявляет новокаинамид в дозе 50 мг на кг массы животного.

При сравнительных исследованиях было установлено, что противоаритмический индекс препарата № 9730 равен 73,1, в то время как у новокаиамида он равен 8,1, т. е. значительно меньше, чем у испытуемого препарата (таблица). Это может свидетельствовать о большой фармакологической широте действия изучаемого препарата, что дает основание считать что препарат № 9730 является более эффективным, чем новокаиамид на аконитиновой модели аритмии сердца.

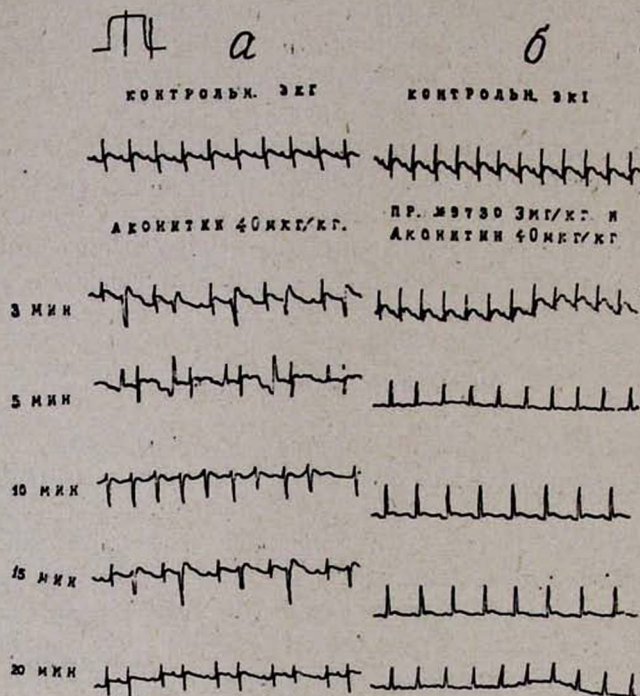


Рис. 1. Влияние препарата № 9730 на аконитиновую модель аритмии сердца у крыс. а. Нормальный ритм и нарушения ритма сердца на 3, 5, 10, 15 и 20-й мин после введения аконитина в дозе 40 мг/кг. б. Действие аконитина после предварительного введения препарата № 9730 в дозе 3 мг/кг.

Таблица
Противоаритмическая активность пр. 9730, 9733, 9736 и новокаиамида при нарушении ритма сердца, вызванного аконитином

Препараты	ЕД ₅₀ . мг/кг	ЛД ₅₀ . мг/кг	Противоаритмический индекс
9730	2,05	150	73,1
9733	4,5	130	20,1
9736	8	145	18,1
Новокаиамид	41,0	335	8,1

Выраженную противоаритмическую активность препарат № 9730 проявляет при желудочковой форме аритмии сердца. Предварительное введение его в дозе 3 мг на кг массы животного полностью преду-

преждает аритмию сердца у 40% мышей, получивших токсическую дозу (142 мг на кг массы животного внутривенно) хлористого кальция (рис. 2 а, б), а у остальных животных действие препарата кратковременно—на 2—3-й минуте развивается аритмия сердца. В контрольной группе от этой дозы хлористого кальция через 2—3 сек развивалась брадикардия с последующим переходом в атриовентрикулярную блокаду и остановку сердца. В этих же условиях новокаинамид оказался

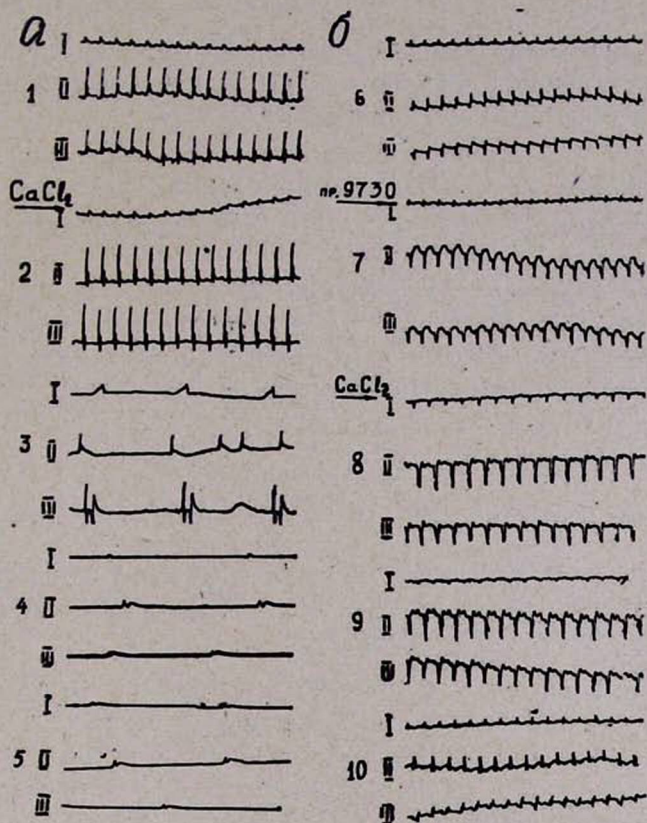


Рис. 2. Влияние препарата № 9730 на желудочковую форму аритмии сердца, вызванную хлористым кальцием у мышей. а—влияние внутривенного введения CaCl_2 в дозе 142 мг/кг на ЭКГ мышей. 1—исходное состояние; 2—5 через 6 (2), 10 (3), 50 (4) и 60 (5) сек после введения хлористого кальция. б—действие CaCl_2 в дозе 142 мг/кг на ЭКГ мышей на фоне пр. 9730, введенного внутривенно в дозе 3 мг/кг; 6—исходное состояние, 7—через 1 мин после введения пр. № 9730, 8—9—через 30 (8), 90 (9) сек и 2 часа (10) после введения CaCl_2 . На каждой записи сверху вниз ЭКГ в I, II и III стандартных отведениях. Скорость движения ленты 60 мм/сек.

неэффективным. О неэффективности новокаинамида при аритмии, полученной введением хлористого кальция, упоминается также в работе Э. Г. Юрьева и Т. И. Юрьевой [8].

Таким образом, сравнительно эффективным противоаритмическим средством оказался препарат № 9730, который обладает большей эффективностью, чем новокаинамид.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН Арм. ССР

Поступила 27/VI 1978 г.

Ս. Ս. ՎԱՍԻԼՅԱՆ, Բ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Է. Ս. ՄԱՐԱՇՅԱՆ

**3,4-ԴԻԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆՉՈՒԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐՆԵՐԻ
ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻՑ ԵՆՈՐ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ
ՈՐՈՆՈՒՄԸ**

Ակոնիտինային փորձնական անոթթմուխությունների ժամանակ օգտագործվող 135 միացություններից ընտրված է № 9730 նոր հակաառիթմիկ դեղամիջոցը:

Վերջինիս հակաառիթմիկ հատկությունների համադրումը նովոկայինամիդի համանման հատկությունների հետ ակոնիտինային և քերկալցիումական փորձնական անոթթմուխությունների ժամանակ թույլ է տվել հանգելու այն եզրակացության, որ № 9730 դեղամիջոցը ունի արտահայտված հակաառիթմիկ ակտիվականություն:

S. S. VASILIAN, R. A. ALEKSANIAN, E. S. MARASHIAN

**PROCURING OF THE NEW ANTIARRHYTHMIC DRUGS IN THE
ROW OF 3,4-DIALCOXIBENZOIC ACID AMINO ETHERS
DERIVATIVES**

The effect of some amino ethers of 3,4-dialcoxibenzoic acids was studied. Among 135 investigated compounds 3 of them have antiarrhythmic effect. The preparation № 9730 appeared to be the most active. In the dose of 3 mg to 1 kg of the mass in intravenous administration it prevented cardiac arrhythmia, caused by aconitin and calcium chloride in small laboratory animals.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аммар Э. М. Фармакол. и токсикол., 1955, 10, 4, стр. 27.
2. Бельский М. А. В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, стр. 81.
3. Вasilyan С. С., Петросян Э. В. Ж. exper. и клинич. мед. АН Армянской ССР, 1979, XIX, 1, стр. 65.
4. Веденева Э. И. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 5, стр. 3.
5. Карева Г. Ф. и Сенова З. П. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 4, стр. 34.
6. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Хоренян Г. А. и др. Изв. АН Армянской ССР, 1965, 18, 2, стр. 193.
7. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Хоренян Г. А. Арм. хим. ж., 1969, 22, 9, стр. 812.
8. Юрьев Э. Г. и Юрьева Т. И. Фармакол. и токсикол., 1973, 36, 1, стр. 29.