

Антиаритмические свойства цикломекаина

М.В.Львов, Е.Г.Джанполадян

*Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: экспериментальная аритмия, электрокардиограмма, эксплантаты эмбрионального миокарда

Цикломекаин – оригинальный препарат, синтезированный в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва. В химическом отношении является хлоргидратом мезидида N-циклогексил- α -пирролидинкарбоновой кислоты. Обнаружены его местноанестезирующие свойства [4]. Учитывая, что некоторым местным анестетикам (лидокаину, тримекаину, пиромекаину) присуще выраженное антиаритмическое действие [3], нам интересно выяснить обладает ли цикломекаин антиаритмическими свойствами.

Материал и методы

Для изучения спектра противоаритмического действия и выяснения некоторых сторон механизма действия были использованы следующие методические приемы, описанные для подобных исследований и в некоторых случаях несколько видоизмененные нами [5].

Трепетание предсердий у кошек воспроизводили в условиях острых опытов. У кошек, получавших внутрибрюшинно уретан-хлоралозовый наркоз (1г/кг и 50мг/кг соответственно) и переведенных на искусственное дыхание, производили правостороннюю торакотомию и обнажив правое предсердие, накладывали электроды. Источником тока служил импульсный электронный стимулятор ИСЭ-01. Нарушение ритма регистрировали по изменению системного артериального давления. Исследуемое вещество вводили в бедренную вену. Определялась доза, полностью снимающая эффект электрического раздражения на сердце в течение 5 минут.

Желудочковая тахикардия воспроизводилась у наркотизированных морских свинок при помощи строфантина К в дозе 500мг/кг. О наступлении и

устранении аритмии судили по ЭКГ во втором стандартном отведении.

Для воспроизведения фибрилляции желудочков сердца была применена методика внутривенного введения хлористого кальция, который вводили в дозе 200 – 250мг/кг (10% раствор) в яремную вену наркотизированных вышеописанным способом крыс. Опыты проводились под контролем ЭКГ.

Желудочковую тахикардию у наркотизированных крыс воспроизводили внутренним введением аконитина в дозе 40мг/кг под контролем ЭКГ.

Для выявления некоторых сторон клеточного механизма действия цикломекаина были применены методика эксплантации эмбрионального миокарда и устройство, с помощью которого проводилась объективная фотоэлектрическая регистрация спонтанных сокращений [1,2]. Опыты проводились на эксплантатах миокарда куриных эмбрионов 6-8-дневной инкубации. Эксплантаты эмбрионального миокарда помещались в специальные камеры, в которые вводили питательную среду, содержащую 80% среды Игла и 20% нормальной лошадиной сыворотки. Камеры с эксплантатами сверху покрывались стерильными покровными стеклами и помещались в термостат при температуре 37°C. После 1,5-2-часовой инкубации эксплантаты начинали сокращаться.

Нарушения ритмических спонтанных сокращений эксплантатов воспроизводили при помощи аконитина в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ г/мл и строфантина К в концентрации $5 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-5}$ г/мл.

Результаты и обсуждение

В опытах на 10 наркотизированных кошках было обнаружено, что цикломекаин проявляет выраженную противоаритмическую активность

при раздражении предсердий электрическим током. Начиная с дозы 0,5 мг/кг цикломекаин снижает нарушения ритмичности пульсовых колебаний артериального давления, вызванных электрическим раздражением ушка. Действие препарата начинается спустя одну минуту после

его введения и длится 5 минут. В дозе 1-1,5 мг/кг цикломекаин полностью предупреждает наступление аритмии. После введения цикломекаина в дозе 2 мг/кг противоритмическое действие препарата удлиняется (табл. 1).

Таблица 1

Длительность противоритмического действия цикломекаина при раздражении электрическим током предсердия кошки

Доза, мг/кг	Длительность противоритмического действия в минутах	Количество опытов
0,5	5±1	4
1	15±3	5
1,5	18±2	6
2	23±3	5

Из табл. 1 следует, что из испытанных доз (0,5-2 мг/кг) дозу 1 мг/кг можно считать минимальной противоритмической.

В эксперименте на 20 морских свинок изучали защитное и купирующее действие цикломекаина при строфантиновой аритмии. В дозе 1,5 мг/кг цикломекаин оказывал защитное противоритмическое действие. Длительность эффекта составляла 6 минут. Купирующим противоритмическим свойством цикломекаин обладал в дозе 2 мг/кг. Длительность эффекта – 20 минут (рис. 1).

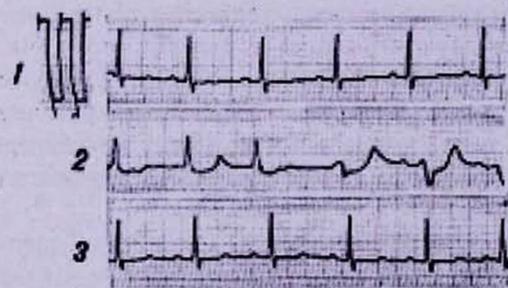


Рис.1. Влияние цикломекаина на строфантиновую аритмию, вызванную у морских свинок (ЭКГ во 2-м стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—строфантиновая аритмия (идиовентрикулярный ритм, собственный желудочковый ритм); 3—цикломекаин в дозе 2 мг/кг (восстановление синусового ритма)

На модели аритмии, вызванной хлористым кальцием, в опытах на 20 наркотизированных белых крысах было выявлено, что цикломекаин предупреждал возникновение нарушений ритма начиная с дозы 1,5 мг/кг. Согласно данным ЭКГ отсутствовало не только нарушение ритма, но и любое нарушение функциональных показателей работы сердца. На фоне уже развившейся аритмии цикломекаин в дозе 2 мг/кг проявлял полный противоритмический эффект (рис.2).

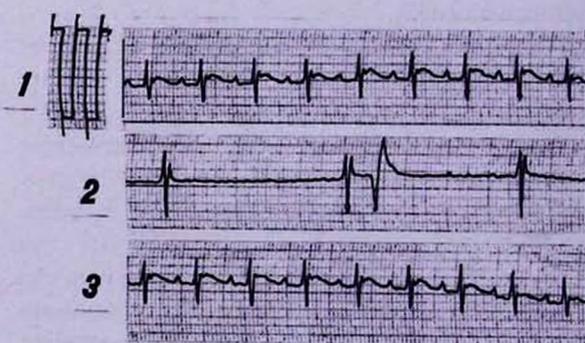


Рис.2. Влияние цикломекаина на хлористокальциевую аритмию, вызванную у белых крыс (ЭКГ во 2-м стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная хлористым кальцием (кратковременный пароксизм желудочковой тахикардии на фоне асистолии); 3—цикломекаин в дозе 2 мг/кг (восстановление синусового ритма)

На модели аконитиновой аритмии у 20 наркотизированных белых крыс было установлено, что цикломекаин только в дозе 3,5 мг/кг кратковременно

купирует аритмию. Увеличение дозы цикломекаина не давало желаемого полного противоаритмического действия (рис.3).

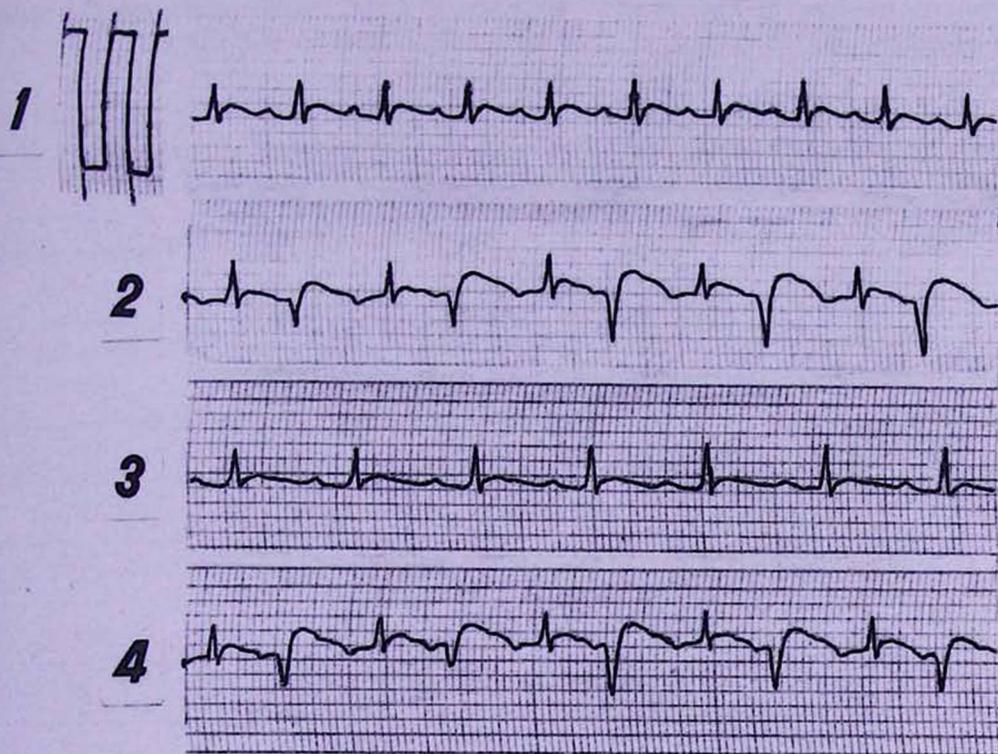


Рис.3. Влияние цикломекаина на аконитиновую аритмию, вызванную у белых крыс (ЭКГ во 2-м стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная аконитином (политопные желудочковые экстрасистолы, интерпретированные по типу бигеминии); 3—цикломекаин в дозе 3,5 мг/кг (восстановление синусового ритма); 4— возникновение аритмии

Изучение цикломекаина на эксплантатах эмбрионального миокарда в культуре ткани показало, что на клеточной модели аконитиновой аритмии цикломекаин оказался неэффективным при профилактическом введении, но на фоне уже развившейся аритмии оказывал кратковременный лечебный эффект в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. Повышение концентрации вплоть до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл не оказывало существенного влияния на длительность противоаритмического действия (рис.4).

На строфантиновой модели аритмии в культуре ткани цикломекаин во всех изученных концентрациях, начиная от $1 \cdot 10^{-10}$ г/мл до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл, не оказывал ни профилактического, ни лечебного противоаритмического действия.

Таким образом, из представленного материала становится очевидным, что изученное местно-

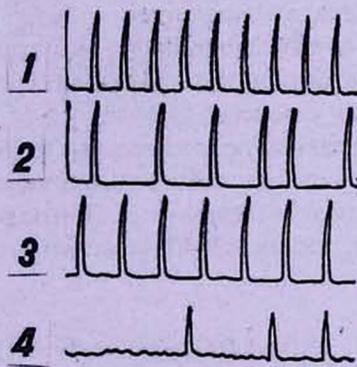


Рис.4. Фотоэлектрограмма сокращений эмбрионального миокарда: 1—нормальное сокращение; 2—нарушение ритма сокращения после введения аконитина в концентрации $1 \cdot 10^{13}$ г/мл; 3—восстановление (кратковременное) ритма сокращения после введения цикломекаина в концентрации $1 \cdot 10^7$ г/мл; 4—появление (вновь) нарушения ритма сокращения

анестезирующее вещество – цикломекаин обладает выраженной противоритмической активностью. Это вещество значительно активнее (по противоритмической силе) почти всех известных антиаритмических веществ – новокаинамида,

хинидина, индерала по всем экспериментальным тестам. Исключением является лидокаин, который на модели хлористокальциевой и аконитиновой аритмии оказывает противоритмический эффект в гораздо меньших дозах (табл.2).

Таблица 2

Сравнительная противоритмическая активность цикломекаина на различных экспериментальных моделях аритмий

ПРЕПАРАТЫ (антиаритмический индекс)	Электрическое раздражение предсердия у кошки, мг/кг	Строфантинговая аритмия у морских свинок, мг/кг	Хлористокальциевая аритмия у белых крыс, мг/кг	Аконитиновая аритмия у белых крыс, мг/кг	Токсичность при внутрибрюшинном введении, мг/кг
Цикломекаин	1 190	2 95	2 95	3,5 крат 54,3	190
Новокаинамид	50 6,2	60 [±] 5,2	50 6,2	50 6,2	312
Хинидин	3 [*] 58,3	2 [*] 87,5	2,5 70	2,5 [±] 70	175
Индерал	2 [*] 32,5	0,5 130	2 32,5	2 32,5	65
Лидокаин	3 42,6	3,5крат. 36,5	0,5 256	0,9 142	128

Примечание. ± эффект не всегда четкий, * резкая брадикардия

По тесту электрического раздражения, который является основным показателем антиаритмической активности веществ, цикломекаин в 2-3 раза активнее индерала и лидокаина.

В отличие от лидокаина, цикломекаин проявляет значительную активность на модели строфантинговой аритмии у морских свинок.

Одним из главных положительных свойств изученного противоритмического вещества является его довольно низкая токсичность. При подкожном введении ЛД₅₀ составляет 400мг/кг, а при внутри-

брюшинном – 190мг/кг. Если ЕД₅₀ принять за единицу, то антиаритмический индекс цикломекаина равен 190 (учитывая внутрибрюшинную дозу), в то время как у новокаинамида он равен 6,2; индерала – 32,5; хинидина – 58,3; лидокаина – 42,6.

С учетом невысокой токсичности, широты спектра терапевтического действия и абсолютных показателей антиаритмической активности, можно рекомендовать данное местноанестезирующее вещество для применения в клинической практике.

Поступила 26.06.07

ՅԻԿԼՈՍԵԿԱԻՆԻ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Մ.Վ.Լվով, Ե.Գ. Ջանփոլադյան

Ուսումնասիրվել է ցիկլոմեկաինի հակաանփոփոխիկ ազդեցությունը փորձարարական առիթմային տարրեր սնդեղների վրա: Համեմատություն է արվել նովոկաինամիդի, ֆինիդինի,

ինդերալի և լիդոկաինի միջև: Հայտնաբերվել է, որ ցիկլոմեկաինը օժտված է արտահայտված հակաանփոփոխիկ հատկություններով:

Antiarrhythmic properties of cyclomecaine

M.V. Lvov, E.G. Djanpoladyan

Antiarrhythmic properties of cyclomecaine have been studied on models of experimental cardiac arrhythmias induced by intravenous administration of aconitine, strophanthine, calcium chloride in albino rats, and by electric stimulation of the heart auricles and ventricles in cats. The properties of the drug were revealed on the chick embryo heart explants in aconitin-, strophan-

thin-induced cardiac rhythm disturbances. As distinct from novocainamide, chinidine, inderale, and lidocaine, cyclomecaine was found to have a broader spectrum of antiarrhythmic action. Thus, the drug may be used in the clinical practice alongside with other antiarrhythmic agents.

Литература

1. *Львов М.В. и др.* Способ наблюдения за пульсацией объектов. Авторское свидетельство № 267818, 1970.
2. *Львов М.В.* Изыскание новых противоаритмических веществ и некоторые механизмы их действия. Автореф. канд.дис., Ереван, 1972.
3. *Прянишникова Н.Т.* Об анестезирующих свойствах пиромекана. Фарм. и токс., 1972, 3, с.288.
4. *Прянишникова Н.Т.* В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. М., 1973, с.227-270.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П.Фисенко, М., 2000.