

Противоаритмические свойства препарата Мир.-11

М.В.Львов, Л.М. Овсепян, М.А. Аганянц

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

Ключевые слова: экспериментальная аритмия, электрокардиограмма, эксплантаты эмбрионального миокарда

Накопленный опыт поиска новых противоаритмических веществ с очевидностью показывает, что лучше идти по пути целенаправленного сопоставления физико-химических особенностей веществ на каких-либо простых моделях, определяющих проникновение вещества через клеточную мембрану, чем проводить широкий скрининг различных гомологических рядов химических соединений на экспериментальных животных.

В аспекте сопоставления поверхностной и межфазной активности и сродства к фосфолипидным мембранам и исходя из того, что некоторые местноанестезирующие вещества обладают выраженными противоаритмическими свойствами [1], нами был изучен новый местный анестетик Мир.-11, синтезированный в Московском институте тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова [4]. Местноанестезирующие свойства были обнаружены Н.Т.Прянишниковой [5].

По химическому строению препарат Мир.-11 является 3,6,7,8-тетраметил -2- этоксикарбонил -4- изобутил -1,4,9- тригидропирроло [3,2-f] индолизином.

Материал и методы

Для изучения спектра противоаритмического действия и выяснения некоторых механизмов действия были использованы следующие методические приёмы, описанные для подобных исследований и в некоторых случаях несколько видоизмененные нами [2, 6].

Трепетание предсердий у кошек воспроизводили в условиях острых опытов. У кошек, получавших внутривенно 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 стимулятор ИЭС-01. Нарушение ритма регистри-

ровали по изменению системного артериального давления. Исследуемый препарат 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 500 мкг/кг. О наступлении и устранении аритмий судили по ЭКГ.

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

Желудочковую тахикардию у наркотизированных белых крыс воспроизводили внутривенным введением аконитина в дозе 40 мкг/кг под контролем электрокардиограммы (ЭКГ).

У всех экспериментальных животных ЭКГ регистрировали во втором стандартном отведении.

Для выявления некоторых сторон клеточного механизма действия препарата Мир.-11 была применена методика эксплантации эмбрионального миокарда и устройство, с помощью которого проводилась объективная фотоэлектрическая регистрация спонтанных сокращений [3]. Опыты проводились на эксплантатах эмбрионального 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 20 наркотизированных кошках было выявлено, что препарат Мир.-11 проявляет выраженную противоритмическую активность при раздражении электрическим током предсердия кошки. Начиная с дозы 0,1 мг/кг препарат Мир.-11 устраняет нарушения ритма сердца, вызванное электрическим раздражением ушка сердца, действие препарата начинается спустя 1 минуту после введения и длится 3 минуты. В дозе 0,2-0,3 мг/кг препарат Мир.-11 предупреждает наступление аритмии. Длительность эффекта 20 минут. После введения препарата в дозе 0,5 мг/кг противоритмическое действие препарата удлиняется до 30-35 минут (табл.1).

Таблица 1

Длительность противоаритмического действия препарата Мир.-11 при раздражении электрическим током предсердия кошки

Доза, мг / кг	Длительность противоаритмического действия, мин	Количество опытов
0,1	3±1	5
0,2	19±1	5
0,3	21±2	5
0,5	32 ±3	5

Из табл. 1 следует, что минимальной терапевтической дозой препарата Мир.-11 при предсердных аритмиях можно считать дозу 0,2 мг/кг.

На 20 морских свинок изучили защитное и купирующее противоаритмическое действие препарата Мир.-11 при строфантиновой аритмии. В дозе 0,7 мг/кг изучаемый препарат оказывал кратковременное защитное противоаритмическое действие. Длительность эффекта составляла 3 минуты. Купирующим действием препарат обладал в дозе 0,9 мг/кг. Эффект этот кратковременный, всего 6 минут. Повышение дозы вводимого препарата не оказывало влияния на длительность противоаритмического действия (рис. 1).

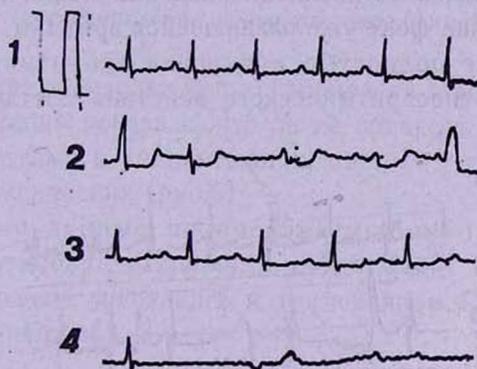


Рис.1. Влияние препарата Мир.-11 на строфантиновую аритмию, вызванную у морских свинок (ЭКГ во втором стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная строфантином К (эктопический ритм, исходящий из различных участков атриовентрикулярного узла и левого желудочка, идиовентрикулярный ритм. Полная атриовентрикулярная диссоциация); 3—препарат Мир.-11 в дозе 1 мг/кг (восстановление исходного ритма); 4—возникновение аритмии (через 6 минут)

На модели аритмии, вызванной хлористым кальцием на 30 белых крысах, было выявлено, что препарат Мир.-11, начиная с дозы 0,5мг/кг, предупреждал возникновение вызываемых хлористым кальцием нарушений отдельных функциональных показателей работы сердца.

На фоне уже развившейся аритмии препарат Мир.-11 в дозе 1 мг/кг проявлял полный противоритмический эффект (рис.2).

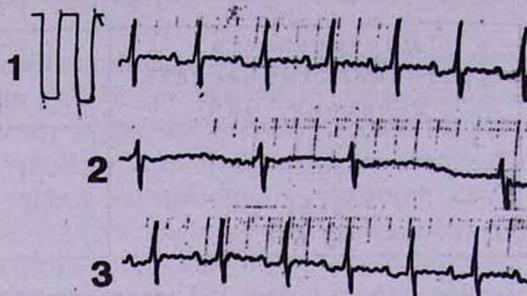


Рис.2. Влияние препарата Мир.-11 на хлористокальциевую аритмию, вызванную у белых крыс (ЭКГ во втором стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная хлористым кальцием (предсердная мерцательная); 3—препарат Мир.-11 в дозе 1 мг/кг (восстановление исходного ритма)

Введение аконитина 30 белым крысам вызывало нарушение ритма, характеризующееся появлением отдельных желудочковых экстрасистол, после чего быстро устанавливалась бигеминия. В опытах было установлено, что препарат Мир.-11 в дозе 1,5 мг/кг предупреждал аритмию, вызванную введением аконитина. Для выяснения лечебных свойств препарат вводили на фоне уже развившейся аритмии. Препарат Мир.-11 в дозе 2 мг/кг полностью купировал аконитиновую аритмию. Длительность противоритмического действия составляла 35 минут (рис.3).

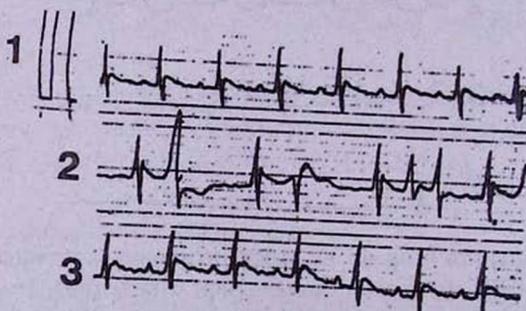


Рис.3. Влияние препарата Мир.-11 на аконитиновую аритмию, вызванную у белых крыс (ЭКГ во втором стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная аконитином (синусовый ритм, прерывается частыми, по типу бигеминии, (политопными), желудочковыми экстрасистолами, возникающими из различных отделов желудочков); 3—препарат Мир.-11 в дозе 2 мг/кг (восстановление исходного ритма)

На аконитиновой модели аритмии в культуре ткани на эксплантах эмбрионального миокарда препарат Мир.-11 обладал как защитным,

так и лечебным свойствами. Начиная с концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ г/мл препарат проявлял некоторый защитный эффект. Полное противоаритмическое защитное свойство препарата проявлялось в разведении $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл. Лечебное (купирующее) действие препарата проявлялось в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл (табл. 2 и рис. 4).

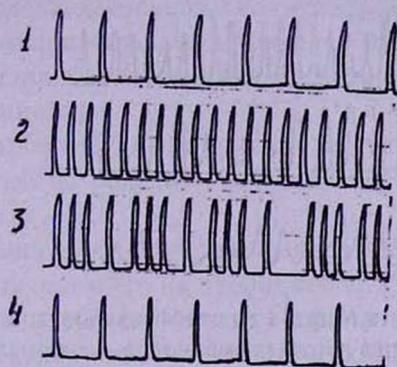


Рис. 4. Влияние препарата Мир.-11 на аконитиновую аритмию, вызванную у эксплантатов миокарда куриных эмбрионов: 1—нормальное сокращение (исходный ритм); 2—возникновение учащения после введения аконитина в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ г/мл.; 3—через 6 минут (аритмичное сокращение); 4—препарат Мир.-11 в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл, запись через 5 минут (восстановление исходного сокращения)

Исследование препарата Мир.-11 на модели строфантиновой аритмии в культуре ткани показало, что он не обладает ни защитным, ни лечебным свойствами в концентрациях от $1 \cdot 10^{-10}$ г/мл до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл, т.е. вплоть до токсических (рис.5).

Полученные данные по препарату Мир.-11 сравнивали с известными противоаритмическими средствами: новокаиномидом, хинидином, индералом, лидокаином и тримекаином. Результаты опытов приведены в сводной табл. 3.

Таблица 2

Влияние препарата Мир.-11 на аритмию, вызванную аконитином у эксплантатов эмбрионального миокарда

Концентрации, г/мл		Длительность эффекта, мин.		Число опытов, в которых был противоаритмический эффект	
Профилактик.	лечебное	полный	неполный	полный	неполный
$1 \cdot 10^{-9}$	-	-	6±1	-	5
$5 \cdot 10^{-9}$	-	20±2	13±2	1	4
$8 \cdot 10^{-9}$	-	26±1	15±1	4	4
$1 \cdot 10^{-9}$	-	32±2	-	10	-
	$1 \cdot 10^{-8}$	-	7±1	-	5
	$1 \cdot 10^{-8}$	22±2	15±2	2	4
	$8 \cdot 10^{-8}$	28±3	17±1	5	3
	$1 \cdot 10^{-7}$	34±3	-	10	-

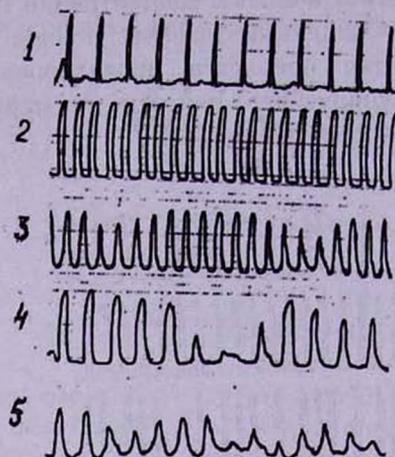


Рис.5. Влияние препарата Мир.-11 на строфантиную аритмию, вызванную у эксплантатов миокарда куриных эмбрионов: 1—нормальное сокращение (исходный ритм); 2—возникновение учащения после введения строфантина в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл; 3—через 7 минут (аритмичное волнообразное сокращение); 4—препарат Мир.-11 в разведении $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл (исходный ритм не восстанавливается); 5—постепенное снижение амплитуды сокращения и остановка

Таблица 3
Сравнительная противоаритмическая активность препарата Мир.-11 на различных экспериментальных моделях аритмии

Изучаемые препараты	Модели аритмии				Аритмии на эксплантатах эмбрионального миокарда			
	электрическое раздражение предсердия кошки, мг/кг	строфантин-овая аритмия у морских свинок, мг/кг	хлористо-кальциевая аритмия у белых крыс, мг/кг	аконити-новая аритмия у белых крыс, мг/кг	аконитино-вая		строфан-тиновая	
					проф., г/мл	лечебн., г/мл	проф., г/мл	ле-чебн., г/мл
Мир.-11	0.2	0.9 крат	1	2	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-8}$	-	-
Новокаинамид	50	60±	50	50	-	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$ х	-
Хинидин	3х	2	2.5±	2.5±	-	$1 \cdot 10^{-5}$ х	-	$2 \cdot 10^{-5}$ х
Индерал	2х	0.5	2	2	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	-	-
Лидокаин	3	3.5 крат	0.3	0.5	$1 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-8}$	-	-
Тримеканн	3	3.5	3	3	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	-	-

± — эффект не всегда четкий, х — резкая брадикардия, — отсутствие эффекта

Проведенное исследование показало (табл.3), что изученный местноанестезирующий препарат Мир.-11 обладает выраженной

противоаритмической активностью, значительно превосходит почти все известные противоаритмические вещества – новокаинамид, хинидин, индерал и тримеканн. В данном случае исключением является лидокаин, который на модели хлористокальциевой и аконитиновой аритмий оказывает противоаритмический эффект в гораздо меньших дозах.

Препарат Мир.-11 обладает выраженной противоаритмической активностью на модели клеточной аконитиновой аритмии, вызванной на эксплантатах эмбрионального миокарда. В этом плане он равен индералу, уступает лидокаину и намного активнее, почти в 100 раз, новокаиамида и хинидина.

На модели строфантиновой аритмии в культуре ткани препарат Мир.-11 активностью не обладает, как и все остальные противоаритмические вещества.

Противоаритмические свойства препарата Мир.-11 можно объяснить возможным влиянием его на проницаемость миокардиальных мембран к ионам кальция, так как имеются данные о существовании корреляционной связи между противоаритмическим действием на модели хлористокальциевой аритмии и проницаемостью ионов кальция через миокардиальные мембраны [1]. По всей вероятности, препарат Мир.-11 оказывает воздействие либо на мембранные структуры, ограничивая вход кальция в клетку, либо действует на те звенья метаболизма, которые наиболее подвергнуты влиянию кальция.

Выяснение противоаритмических свойств у изученного препарата имеет определенное как теоретическое, так и практическое значение. Результаты исследований расширяют наше представление о характере и некоторых сторонах механизма действия противоаритмического вещества. Данные эти могут помочь в деле целенаправленного синтеза эффективных, менее токсичных противоаритмических средств для купирования этиологически различных видов аритмий.

Значительную клиническую ценность может представить препарат Мир.-11 как по широте спектра действия, так и по выраженной противоаритмической активности. Весьма интересным и перспективным представляется дальнейшее изучение интимного механизма действия препарата Мир.-11, так как это соединение является оригинальной химической структурой, представителем новой группы веществ индолизинового ряда, о противоаритмических свойствах которых в литературе ещё не было никаких указаний.

Поступила 02.04.08

Միր.-11 դեղամիջոցի հակաարիթմիկ հատկությունները

Մ.Վ. Լվով, Լ.Մ. Հովսեփյան, Մ.Ա. Ագանյան

Ուսումնասիրվել է Միր.-11 դեղամիջոցի հակաարիթմիկ ազդեցությունը արիթմիայի տարբեր փորձարարական մոդելների վրա: Համեմատություն է արվել նովոկահինամիդի, խինիդինի, ինդերալի և լիդոկաինի և Միր.-11-ի ազդեցությունների միջև: Հայտնաբերվել է, որ Միր.-11 դեղամիջոցը օժտված է ավելի արտահայտված հակաարիթմիկ հատկություններով է և կարող է օգտագործվել կլինիկական պայմաններում:

Antiarrhythmic properties of preparation Mir.-11

M. V. Lvov, L.M.Hovsepyan, M.A.Aganyants

The antiarrhythmic properties of the preparation Mir.-11 on the models of experimental cardiac arrhythmia induced by intravenous administration of aconitine, strophanthine, calcium chloride in albino rats and by electric stimulation of the heart auricles and ventricles in cats were studied. These properties of the drug were revealed on the chick embryo heart explants in aconitin, strophanthin-induced cardiac rhythm disturbances. As distinct from novocainamide, chinidine, inderale, lidocaine, the preparation Mir.-11 was found to have a broader spectrum of antiarrhythmic action. The drug may be used in the clinical practice alongside with other antiarrhythmic agents.

Լիտերատուրա

1. *Լվով Մ.Վ. և ծր.* Сопоставление противоритмической и местноанестезирующей активности некоторых веществ. Фарм. и токс., 1975, 2, с. 170.
2. *Լվով Մ.Վ.* Изыскание новых противоритмических веществ и некоторые механизмы их действия. Автореф. канд. дис. Ереван, 1972.
3. *Լվով Մ.Վ. և ծր.* Способ наблюдения за пульсацией объектов. Авторское свидетельство N 267818, 1970.
4. *Миронов А.Ф. և ծր.* Исследования в области пирроло 3,2-индолизинов. 17 синтез и изучение свойств 4-алкилзамещенных производных. Журнал органической химии, 1977, 6, с.1036.
5. *Прянишникова Н.Т. և ծր.* Роль поверхностных явлений в механизме действия противоритмических веществ. Бюл. экспер. биол. и мед., 1975, 12, с.1451.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Под ред. В.П. Фисуненко), М., 2000.