

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.22.616:127.577:121

## АНТИАРИТМІЧНА ДІЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

Ю.О.Чубатенко, В.А.Волковой, Н.М.Шахватова

Національний фармацевтичний університет

**У створенні нових безпечних препаратів велика роль надається препаратам рослинного походження. Актуальною проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових антиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. Метою даної роботи стало вивчення антиаритмічної дії комплексу біологічно активних речовин (БАР) з чини посівної. Представлені результати дослідження на моделях порушень серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій моделі). Встановлено, що комплекс БАР з чини посівної в умовнотерапевтичній дозі 40 мг/кг скорочує тривалість аритмії, зменшує процент смертності дослідних тварин.**

Порушення серцевого ритму — це найбільш часті важкі ускладнення серцево-судинних захворювань і як самостійна нозологічна форма та ускладнення ряду захворювань, зокрема інфаркту міокарда, воно залишається головною причиною смерті хворих.

У зв'язку з цим актуальною проблемою експериментальної фармакології є пошук нових антиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії [1, 2, 8, 14]. Препарати рослинного походження у цьому плані становлять особливий інтерес.

Об'єктом наших досліджень став комплекс біологічно активних речовин (БАР), виділений з чини посівної на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (зав. кафедри професор В.М.Ковальов).

Мета роботи — експериментальне вивчення антиаритмічної дії рослинного комплексу БАР з чини посівної.

### Матеріали та методи

До виникнення аритмії призводять не тільки порушення функції самого міокарда, але й різні функціональні, нервові та нейрогуморальні розлади. Цим зумовлено той факт, що нормалізуючий вплив на порушення ритму серцевої діяльності можуть чинити речовини, які відносяться до різних класів хімічних сполук і належать до різних фармакологічних груп [4, 6, 9].

Серед кардіологів визначається класифікація, запропонована чверть віку тому Vaghan-Williams (1984) в модифікації Harrison D.S. (1985) і Opie (1986), відповідно до якої існує чотири класи антиаритмічних засобів [5, 10, 18]. Ця класифікація базується на електрофізіологічних особливостях впливу антиаритмічних препаратів на ізольований невидозмінений препарат серцевої тканини, враховує механізм дії препаратів і найбільш повно відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Антиаритмічну дію комплексу БАР з чини посівної вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій) шляхом внутрішньовенного введення аконітин-сульфату у дозі 40 мкг/кг маси тіла, кальцію хлориду — 200-250 мг/кг, барію хлориду — 4 мг/кг [3, 11, 14, 15, 16].

Експериментальну модель аконітинової аритмії відтворювали на наркотизованих щурах (гексенал у дозі 60 мг/кг підшкірно) (n=40) лінії Вістар масою 180-220 г.

Аконітин-сульфат вводили щурам внутрішньовенно у дозі 40 мкг/кг, що викликало появу аритмії через 2-3 хв, яка тривала в середньому 1,5-2 години. ЕКГ реєстрували через 3 хв в II-ому стандартному відведенні до 2-ї години включно. Комплекс БАР з чини посівної та препарати порівняння новокаїнамід і аймалін вводили за 5 хв до аконітину в ефективних дозах.

Другу експериментальну модель аритмії викликали внутрішньовенним введенням наркотизованим щурам хлориду кальцію (10% розчину) у дозі 200 мг/кг. Комплекс БАР та препарати порівняння вводили внутрішньовенно за 5 хв до кальцію хлориду в ефективних дозах.

Хлоридбарієву аритмію відтворювали на кролях (n=5) масою 3,0-3,5 кг, яким вводили 2% розчин барію хлориду в краєву вену вуха у дозі 4 мг/кг на протязі 1 хв. У відповідь на внутрішньовенне введення  $\text{BaCl}_2$  після латентного періоду за декілька секунд з'являються порушення серцевого ритму у вигляді поліфокальної екстрасистолії, яка продовжувалась 15 хв. ЕКГ реєстрували в 2-му стандартному відведенні. Потім після

Таблиця 1

Антиаритмічна активність комплексу БАР з чини посівної на моделі аконітинової аритмії (M±m)

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,39±0,16	18,26±1,02	100
Новокаїнамід+аконітин	6,31±1,03	18,11±1,45	50
Аймалін+аконітин	3,45±1,06	14,18±2,01	60
Комплекс БАР+аконітин	8,12±1,01	8,04±1,07	10

Примітка:  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольними даними.

Таблиця 2

Антиаритмічна активність комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридкальцієвої аритмії (M±m)

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	4,24±1,16	58,16±3,42	40
Новокаїнамід+CaCl <sub>2</sub>	7,04±2,13	43,12±2,18	20
Аймалін+ CaCl <sub>2</sub>	5,32±1,59	45,32±3,01	30
Комплекс БАР+ CaCl <sub>2</sub>	9,16±1,08	22,13±2,04	5

Примітка:  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

реєстрації ЕКГ на 1-2-10 хв після барію хлориду вводили комплекс БАР з чини посівної у дозі 40 мг/кг за 15 с. Реєстрували ЕКГ кожної хвилини на протязі 15 хв.

Препаратом порівняння на моделі хлоридбарієвої аритмії був сематилід, який вводили кролям (n=5) у дозі 5 мг/кг після попередньої ін'єкції барію хлориду. Критерієм ефективності досліджуваного

препарату були початок і тривалість аритмії, процент смертності, динаміка ЕКГ [11, 13, 18, 19].

#### Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (табл. 1, рис. 1) показав, що комплекс БАР з чини посівної сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом та аймаліном на 1,87 і 4,67 хв відповідно. Тривалість

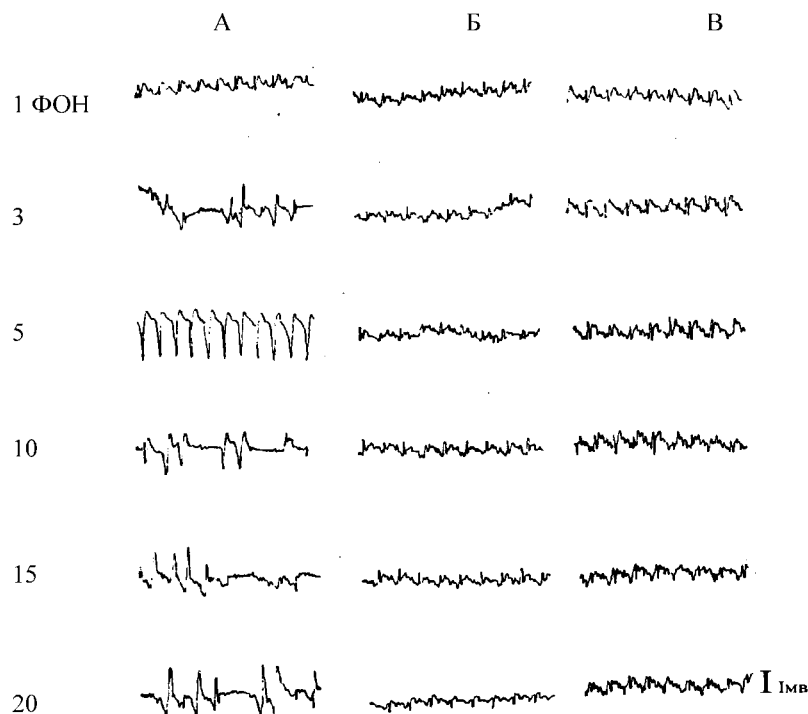


Рис. 1. Вплив комплексу БАР з чини посівної на аритмію, викликану аконітин-сульфатом у анестезованих щурів. А) Розвиток порушення ритму серця під впливом аконітину; Б) Попереджувальна дія комплексу БАР у дозі 30 мг/кг; В) Попереджувальна дія комплексу БАР у дозі 40 мг/кг; Зверху вниз: через 1-, 3-, 5-, 10-, 15- і 20 хв після введення аконітину.

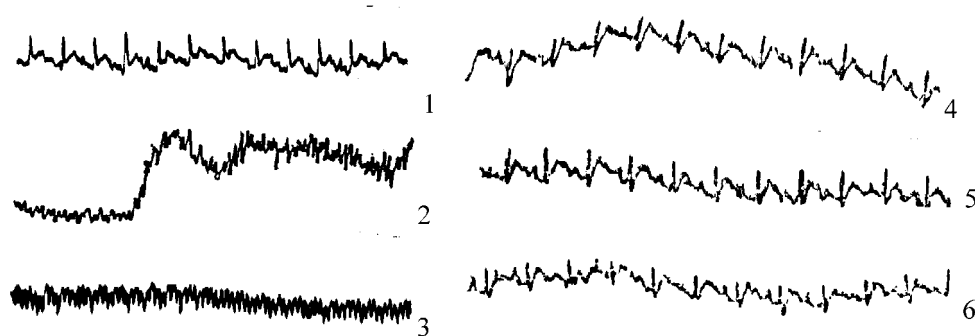


Рис. 2. Вплив комплексу БАР на хлоридкальцієву аритмію.  
1 — вихідна ЕКГ; 2, 3 — фрагмент безперервного запису ЕКГ, проведеного на 1-й хвилині відразу після введення хлориду кальцію;  
4 — вихідна ЕКГ; 5 — ЕКГ через 1 хв після введення комплексу БАР; 6 — ЕКГ через 1 хв після введення хлориду кальцію.

Таблиця 3

Антиаритмічна активність комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридбарієвої аритмії ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,16±1,05	25,12±2,01	50
Сематилід+BaCl <sub>2</sub>	5,28±1,47	14,05±1,83	30
Комплекс БАР+BaCl <sub>2</sub>	8,11±1,02	8,02±1,06	10

Примітка:  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

аритмії зменшувалась у 2,25 і 1,84 рази, а процент загибелі експериментальних тварин ставав нижче у 5 і 6 разів у порівнянні з новокаїнамідом і аймалином відповідно.

Таким чином, комплекс БАР з чини посівної перевищує за активністю препарати порівняння на даному виді аритмії і можна сказати, що він проявляє властивості антиаритміків I класу і має значну терапевтичну ширину.

З наведених даних в табл. 2 і на рис. 2 видно, що попереднє введення комплексу БАР з чини посівної на хлоридбарієвій моделі сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом і аймалином на 2,12 і 3,80 хв відповідно, тривалість аритмії зменшилась у 1,9 і 2,04 рази відповідно. Найбільш суттєвим з порівнюваних показників є зменшення проценту смертності тварин у 5 разів у порівнянні з аймалином і у 4 рази у порівнянні з новокаїнамідом.

Вищі дози (250-400 мг/кг) хлориду кальцію викликають аритмії, які найбільш важкі і мало піддаються впливу антиаритмічних засобів. Летальні порушення серцевого ритму виникають як у результаті безпосереднього впливу хлориду кальцію на мембрану, так і опосередковано через активність в симпатичній іннервації серця.

Відомо, що аритмогенний ефект барію хлориду пов'язаний зі зменшенням калієвої провідності,

тому хлоридбарієва модель аритмії розглядається адекватною для прояву властивостей антиаритміків 3-го класу [6].

За даними табл. 3, сематилід повністю усунув аритмію з 6-ї по 8-у хв після його введення (з 8-ї по 10-у хв після введення барію хлориду). Далі на 9-й хв аритмія знову відновилася і продовжувалась до кінця 15-ї хв. Терапевтичним ефектом вважали відсутність порушень серцевого ритму в період спостереження до 15 хв після введення барію хлориду. Ефект наставав через 5-6 хв, тривалість якого була від 2 до 7 і більше хвилин. Необхідно відмітити, що тривалість ефекту в ряді досліджень комплексу БАР з чини посівної була набагато більшою, ніж у сематиліду.

Таким чином, комплекс БАР з чини посівної проявляє виразні властивості антиаритміків 3-го класу, причому досліджувана сполука перевищує за ефективністю еталонний препарат даного класу — сематилід.

#### ВИСНОВОК

Результати проведених досліджень на аконітиновій, хлоридкальцієвій та хлоридбарієвій моделях порушень серцевого ритму свідчать про те, що комплекс БАР з чини посівної проявляє антиаритмічну дію і в подальшому може стати джерелом створення антиаритмічного препарату.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдалла Аднан, Мазур Н.А., Шестакова Н.В., Сумароков А.Б. // Кардиол. — 1991. — Т. 30, №1. — С. 95-100.
2. Викторов А.П. // Врачебное дело. — 1991. — №11. — С. 6-10.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомен. / За ред. чл.-кор. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 212-214.

4. Доцицин В.Л. Лечение аритмий сердца. — М.: Медицина, 1993. — 320 с.
5. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів / Н.О.Горчакова, І.С.Чекман, І.А.Зупанець та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210-222.
6. Каверина Н.В. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — №6. — С. 12-15.
7. Кечкер М.И. Электрокардиографические заключения и краткое описание изменений ЭКГ. — М.: Оверлей, 1993. — 95 с.
8. Малая Л.Т., Латогуз И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д. Ритмы сердца. — Х.: Основа, 1993. — 656 с.
9. Розен М.Н. // Кардиол. — 1996. — №6. — С. 19-27.
10. Сравнительная оценка противофибрилляторной эффективности антиаритмических препаратов I класса / И.Л.Чередник, Ю.Р.Шейх-Заде, П.А.Галенко-Ярошевский, А.И.Ханкоева // Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. — М., 1999. — С. 74.
11. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами брадиолола / Н.В.Каварина, Т.Г.Чичканов, В.В.Лысковец и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. — М., 2002. — С. 622.
12. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — P. 517-522.
13. Hondenghem L.M., Shyders D.J. // Circulation. — 1990. — Vol. 31. — P. 686-690.
14. Meinertz T., Hofmann T., Hohulozer S. // Herz. — 1997. — Sept. — Vol. 16, №1. — P. 314-317, 323.
15. Moore E.N. // J. Am. Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — P. 48-98.
16. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 17. — P. 452-458.
17. Singh B.N. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 41-53.
18. Vaughan-Williams E.M. // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32. — P. 964-977.
19. Wong W., Pavlov H., Hillemann D.E. // J. Am. Cardiol. — 1992. — Vol. 69. — P. 206-216.

---

УДК 615.22.616:127.577:121

АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

Ю.А.Чубатенко, В.А.Волковой, Н.Н.Шахватова

В создании новых безопасных препаратов большую роль играют препараты растительного происхождения. Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых антиаритмических средств, которые не вызывают побочных эффектов. Целью данной работы стало изучение антиаритмического действия комплекса биологически активных веществ (БАВ) из чины посевной. В статье представлены результаты исследования на моделях нарушений сердечного ритма (аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой). Установлено, что комплекс БАВ из чины посевной в условно-терапевтической дозе 40 мг/кг сокращает продолжительность аритмии, уменьшает процент смертности опытных животных.

---

UDC 615.22.616:127.577:121

THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE BAS COMPLEX FROM GRADES SOWING

Yu.A.Chubatenko, V.A.Volkovoy, N.N.Shakhvatova

While creating new safe drugs the major role is played by drugs of a plant origin. An urgent problem of modern pharmacy and medicine is the search of new antiarrhythmic agents, which do not cause side effects. The purpose of the paper was the study of the anti-arrhythmic activity of a complex of biologically active substances (BAS) from grades sowing. The research results have been presented in the article in the models of the cardiac rhythm dysfunctions (aconitine, calcium chloride, barium chloride models). It has been proven that the BAS complex from grades sowing in a conditionally therapeutic dose of 40 mg/kg reduces the duration of the arrhythmia, decreases the percentage of mortality in the experimental animals.