

Рекомендована д.м.н., професором О.І.Залюбовською

УДК 615.22.616:127.577:121

АНТИАРИТМІЧНА ДІЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

В.А.Волковой, Н.М.Шахватова, Н.В.Решетняк

Національний фармацевтичний університет

Актуальною проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових антиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. Представлені результати дослідження на моделях порушень серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій моделі). Встановлено, що таблетована форма комплексу біологічно активних речовин з чини посівної в умовно терапевтичній дозі 40 мг/кг скорочує тривалість аритмії, зменшує процент смертності дослідних тварин.

Актуальною проблемою експериментальної фармакології є пошук нових антиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії [1, 2, 7, 13]. 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, 5, 8].

Серед кардіологів визначається класифікація, запропонована чверть століття тому Vanghan-Williams (1984) в модифікації D.S.Harrison (1985), I.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.

Об'єктом наших досліджень стала таблетована форма комплексу біологічно активних речовин (БАР — флавоноїди, ізофлавоноїди, кумарини, оксикоричні кислоти, тритерпенові сапоніни, амінокислоти), виділений з наземної частини чини посівної на каф. фармакогнозії НФаУ (зав. кафедри проф. В.М.Ковальов), а лікарська форма (таблетки) розроблена на каф. заводської технології ліків НФаУ (під керівництвом проф. П.Д.Пашнева) під умовною назвою "Латирон", що містить: комплекс БАР із чини посівної — 0,33; ПВП —

0,015; аеросил — 0,015; лактозу — 0,135; кальцію стеарат — 0,005.

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

Матеріали та методи

Антиаритмічну дію таблетованої форми 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, 10, 13, 14, 15].

Експериментальну модель аконітинової аритмії відтворювали на наркотизованих щурах (нембутал у дозі 40 мг/кг внутрішньоочеревинно) (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 год. ЕКГ реєстрували через 3 хв в II-ому стандартному відведенні протягом 2 год. Таблетована форма комплексу БАР з чини посівної та препарати порівняння новокаїнамід і аймалін вводили внутрішньошлунково за 60 хв до аконітину-сульфату в ефективних дозах. Критеріями ефективності досліджуваної сполуки були початок і тривалість аритмії, відсоток смертності, динаміка ЕКГ.

Хлоридкальцієву аритмію викликали внутрішньовенним введенням наркотизованим щурам хлориду кальцію (10% розчину) у дозі 200-250 мг/кг. Таблетована форма комплексу БАР та препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за 60 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 крайову вушну вену у дозі 4 мг/кг на протязі 1 хв. У відповідь на внутрішньовенне введення BaCl_2 після латентного періоду тривалістю кілька секунд виникають порушення серцевого ритму у вигляді поліфокальної екстрасистолії, яка продовжувалась 15 хв. У дослід брали тільки тих тварин, у яких щохвилини про-

Таблиця 1

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

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,43±0,17	18,29±1,03	100
Новокаїнамід + аконітин	6,38±1,04*	18,18±1,49	50
Аймалін + аконітин	3,49±1,07	14,22±1,02*	60
Таблетована форма комплексу БАР + аконітин	8,32±1,02*	8,09±1,08*	10

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

Таблиця 2

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

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	4,28±1,17	58,21±3,43	40
Новокаїнамід + CaCl_2	7,11±1,14*	43,19±2,19*	20
Аймалін + CaCl_2	5,36±1,56	45,38±3,02*	25
Таблетована форма комплексу БАР + CaCl_2	9,36±1,08*	22,18±2,05*	5

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

тягом 15 хв виникає не менше однієї екстрасистоли. Через 3-8 днів на цих тваринах повторно проводили дослідження. ЕКГ реєстрували в II-му стандартному відведенні на 1-2-10 хв після введення барію хлориду контрольній групі. Таблетовану форму комплексу БАР з чини посівної у дозі 40 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 60 хв. 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 [10, 12, 17, 18].

Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (табл. 1) показав, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом та аймаліном на 1,87 і 4,67 хв відповідно. Тривалість 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 аймаліном відповідно. Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної перевищує за активністю препарати порівняння на даному виді аритмії, тому можна сказати, що він проявляє властивості антиаритміків I класу і має значну терапевтичну ширину.

З наведених даних в табл. 2 видно, що попереднє введення таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на хлорид барієвій моделі сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом і аймаліном 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 аймаліном 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 активацію в симпатичній іннервації серця.

Таблиця 3

Антиаритмічна активність таблетованої форми 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_2	5,28±1,47	14,05±1,83	30
Таблетована форма комплексу БАР+ BaCl_2	8,11±1,02	8,02±1,06	10

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

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 [5].

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 продовжувалася 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 хв. Необхідно відмітити, що тривалість ефекту в ряді досліджень

таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної була набагато більшою, ніж у сематиліду.

Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє виражені 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 таблетована форма комплексу 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. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210-222.
4. Доцицин В.Л. *Лечение аритмии сердца.* — М.: Медицина, 1993. — 320 с.
5. Кавершина Н.В. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1994. — №6. — С. 12-15.
6. Кечкер М.И. *Электрокардиографические заключения — краткое описание изменений ЭКГ.* — М.: Оверлей, 1993. — 95 с.
7. Малая Л.Т., Латогуз И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д. *Ритмы сердца.* — Х.: Основа, 1993. — 656 с.
8. Розен М.Н. // *Кардиол.* — 1996. — №6. — С. 19-27.
9. 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.
10. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами бразилола / Н.В. Каварина, Т.Г. Чичканов, В.В. Лысковец и др. *Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр.* — М., 2002. — С. 622.
11. Hondenghem L.M. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20. — P. 517-522.
12. Hondenghem L.M., Shyders D.J. // *Circulation.* — 1990. — Vol. 31. — P. 686-690.
13. Meinertz T., Hofmann T., Hohulozer S. // *Herz.* — 1997. — Sept. — Vol. 16, №1. — P. 314-317, 323.
14. Moore E.N. // *J. Am. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 48-98.
15. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 17. — P. 452-458.
16. Singh B.N. // *J. Am. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 41-53.
17. Vaughan-Williams E.M. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 32. — P. 964-977.
18. 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 ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

В.А. Волковой, Н.Н. Шахватова, Н.В. Решетняк

Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых антиаритмических средств, которые не вызывают побочных эффектов. В статье представлены результаты исследования на моделях нарушений сердечного ритма (аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбарієвої). Установлено, что таблетированная форма комплекса 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 ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE TABLET FORM OF THE BAS COMPLEX FROM *LATHYRUS SATIVUS*

V.A. Volkovoy, N.M. Shakhvatova, N.V. Reshetnyak

An urgent problem of modern pharmacy and medicine is the search for new anti-arrhythmic agents, which do not cause side effects. The article presents the research results on models of the cardiac rhythm dysfunction (aconitine, calcium chloride, barium chloride models). It has been proven that the tablet form of the BAS complex from *Lathyrus sativus* in a conditionally therapeutic dose of 40 mg/kg reduces the duration of arrhythmia, decreases the percentage of mortality in the experimental animals.