

## ОКСАГЛЮКАМІН — ПЕРСПЕКТИВНИЙ МЕТАБОЛІТНИЙ ЗАСІБ АНТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ

О.Г.Колоусова, Є.Ф.Грінцов, В.В.Болотов, О.І.Павлій

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** порушення серцевого ритму (аритмії); глюкозамін; оксаглюкамін; метаболічні коректори; аконітинова модель аритмії; адреналінова модель аритмії

Наведені дані з експериментального вивчення дії деяких похідних аміноцукру глюкозаміну на порушення серцевого ритму у щурів лінії Вістар при аконітиновій та адреналіновій моделях аритмії. Результати дослідження свідчать, що застосування похідного глюкозаміну оксаглюкаміну не викликає фатальних порушень серцевого ритму в експериментальних тварин, а також знижує кількість випадків аритмій на 42,9% при аконітиновій моделі аритмії. Дане похідне здатне вірогідно віддаляти початок виникнення порушення серцевого ритму, тобто має профілактичний ефект як стосовно контролю, так і референтного препарату. Оксаглюкамін значно поліпшує показник тривалості життя піддослідних тварин і сприяє виживанню щурів більш ніж у 2,3 рази в порівнянні з референтними препаратами на двох моделях аритмій. Застосування інших похідних глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлориду, діоксаглюкаміну, а також сполуки під шифром БС-7) за багатьма показниками вірогідно не відрізняється від препаратів порівняння, а в деяких випадках не відрізняється від контролю. Оксаглюкамін, що володіє антиаритмічним та кардіопротекторним ефектами, може бути перспективною сполукою для створення нових лікарських засобів.

Порушення серцевого ритму (ПСР) ускладнюють перебіг багатьох захворювань серцево-судинної системи і в ряді випадків призводять до фатальних результатів [2, 4]. У зв'язку з цим питання лікування і профілактики аритмій є досить актуальним. Сучасна тактика лікування ПСР ґрунтується на оцінці співвідношення користі і ризику терапії антиаритмічними препаратами (ААП). За останнє десятиріччя арсенал ААП значно збільшився, але прогресу в розвитку медикаментозних методів лікування не відбулося [14]. Відомо, що найбільш ефективні ААП реалізують свою дію шляхом зміни електрофізіологічних характеристик міокардіальних клітин, що досягається частковою блокадою іонних каналів сарколеми [4, 8, 9]. Однак у клінічних умовах ідентифікувати іонні механізми аритмії практично неможливо, а емпіричне призначення ААП нерід-

ко збільшує внутрішньоклітинний іонний дисбаланс, що проявляється у виникненні у 10-15% хворих із ПСР потенційно небезпечних для життя аритмій [2].

Однією з причин виникнення ПСР є дисметаболічні зміни в міокарді, зокрема порушення енергетичного забезпечення в серцевому м'язі: збільшення інтенсивності гліколізу і гліконеогенезу, нагромадження недоокислених продуктів, гальмування інтенсивності процесів тканинного дихання та обміну макроергів [10, 13, 14]. Порушення мікроциркуляції, поряд з перерахованими змінами метаболізму міокарда, сприяють розвитку тканинної гіпоксії. У цьому аспекті особливу актуальність і перспективність становить використання в лікуванні ПСР метаболічних коректорів [2, 9]. Усуваючи порушення енергетичного обміну, нормалізуючи гліколітичні процеси, активуючи цикл Кребса, "метаболічні" засоби до-

зволяють попередити грубі деструктивні зміни кардіоміоцитів і сприяють швидкому відновленню порушених функцій міокарда [4, 5, 9]. В теперішній час широке застосування в лікуванні аритмій знайшли такі метаболіти лікарські засоби, як аденозин, інозин (рибоксин), АТФ-лонг, фосфаден, предуктал та ін.

В сучасній аритмології дотепер немає ідеального антиаритмічного препарату, тому створення нових, більш ефективних і менш токсичних ААП залишається актуальною задачею сучасної фармакології. Перспективність створення ефективних антиаритмічних засобів на основі метаболітів можна аргументувати наступними положеннями [10, 12, 13].

1. Значне збільшення активності препаратів метаболітної дії не сприяє наростанню токсичних ефектів на фоні їхнього введення, тому що токсичність даних препаратів приблизно в 5 разів нижче токсичності ксенобіотиків.

2. Біологічна доступність препаратів, що відносяться до мета-

Таблиця 1

## Антиаритмічна активність деяких похідних глюкозаміну на аконітиновій моделі аритмії

Речовина	Доза	Наявність аритмії, %	Початок аритмії, хв.	Тривалість аритмії, хв.	Тривалість життя тварин, хв.	Вживаемість, %
Контроль (n=7)		100%	2,3±0,3	46,75±9,4	67,8±8,1	0
ОГА (n=7)	16,4 мг/кг	57,1%	4,9±0,8**	25,0±5,0*	172,0±8,1**	85,7%
ГАГХ (n=7)	50,0 мг/кг	100%	2,8±0,8	42,8±6,6	75,4±5,5	42,8%
БС-7 (n=7)	15,0 мг/кг	71,4%	2,75±0,6	39,2±9,9	80,5±5,6*	57,2%
ДО (n=7)	15,0 мг/кг	100%	2,85±0,6	46,6±5,6	70,4±5,4	28,6%
Верапаміл (n=7)	10,0 мг/кг	100%	2,3±0,2	27,0±5,0	90,0±6,0	57,2%

Примітки:

1) \*p&lt;0,05 — достовірність різниці відмінностей до контролю;

2) \*\*p&lt;0,05 — достовірність різниці відмінностей до препарату порівняння.

болітів, незрівнянно вища, ніж продуктів хімічного синтезу, через що скорочується час настання ефекту і досягається його більш повна виразність.

3. У препаратів цього профілю відсутня схильність до кумуляції, продукти їхніх перетворень легко залишають організм.

4. Найважливішою характеристикою препаратів метаболітного типу дії є те, що вони впливають на обмінні процеси насамперед в ушкоджених тканинах.

В зв'язку з цим нашу увагу привернув аміноцукор глюкозамін (ГА), що є коректором метаболізму сполучної тканини, компоненти якої є елементами морфо-функціональних структур серцевого м'яза [1, 3, 11]. Фізіологічна роль ГА була вивчена і висвітлена в ряді робіт Дроговоз С.М і співавт., 1989; Яковлевої Л.В., 1992; Зупанця І.А., 1993, 1995, 1997, 1999, 2000. Експериментально підтверд-

жені властивості ГА і деяких його похідних як протизапальних, антигіпоксичних, імуномодуючих, гепатопротекторних, хондропротекторних засобів [3]. Відповідно до цього глюкозамін та його похідні протягом останніх років піддалися детальному фармакологічному вивченню.

В експерименті доведена наявність кардіопротекторних властивостей цієї сполуки і деяких її похідних (Зупанець І.А., Сокрут В.М., Яблучанський М.І., 1990; Зупанець І.А., Семенов А.М., 2000; G.Abatangelo, M.O'Regan, 1995). Кардіопротекція виражалася в здатності відновлення функцій ураженого міокарда, зменшенні набряку строми, зниженні ферментемії, нормалізації перекисного окислення ліпідів, компенсаторному включенні самої речовини в ушкоджені кардіоміоцити, тропності до іонів кальцію (Фролов В.А. та ін. 1980).

Метою нашої роботи стало поглиблене вивчення антиаритмічної активності глюкозаміну (ГА) та його похідних.

## Матеріали та методи

У проведеному скринінговому дослідженні 20 похідних ГА на хлоридкальцієвій моделі аритмії (за методом Malinov зі співавт., 1953) були відібрані похідні вивчаємої сполуки з найбільшою антиаритмічною дією: глюкозаміну гідрохлорид (ГАГХ, 50,0 мг/кг, в/м), оксаглюкозамін (ОГА, 16,4 мг/кг, per os), діоксаглюкозамін (ДО, 15,0 мг/кг, per os), а також проміжна сполука синтезу оксаглюкозаміну під шифром БС-7 (15,0 мг/кг, per os). Остання речовина є похідним оксанілової кислоти, синтезованим на кафедрі токсикологічної хімії НФАУ (керівник д.м.н., проф. Болотов В.В). Подальше вивчення антиаритмічної активності цих сполук проводили на двох експе-

Таблиця 2

## Антиаритмічна активність похідних глюкозаміну на адреналіновій моделі аритмії

Речовина	Доза	Наявність аритмії, %	Початок аритмії, хв.	Тривалість аритмії, хв.	Тривалість життя тварин, хв.	Вживаемість, %
Контроль (n=7)		100%	0,078±0,003	2,5±0,6	3,05±0,5	0
ОГА (n=7)	16,4 мг/кг	100%	0,14±0,06**	5,0±1,2*	10,5±1,9*	67,1%
ГАГХ (n=7)	50,0 мг/кг	100%	0,36±0,08	4,2±1,4	3,2±1,4	28,5%
БС-7 (n=7)	15,0 мг/кг	100%	0,030±0,020**	4,4±1,2*	8,8±1,4*	42,8%
ДО (n=7)	15,0 мг/кг	100%	0,065±0,010	6,0±2,2**	3,4±1,4	14,2%
Анаприлін (n=7)	50,0 мг/кг	100%	0,4±0,1	3,1±0,3	7,5±0,3	42,8%

Примітки:

1) \*p&lt;0,05 — достовірність різниці відмінностей до контролю;

2) \*\*p&lt;0,05 — достовірність різниці відмінностей до препарату порівняння.

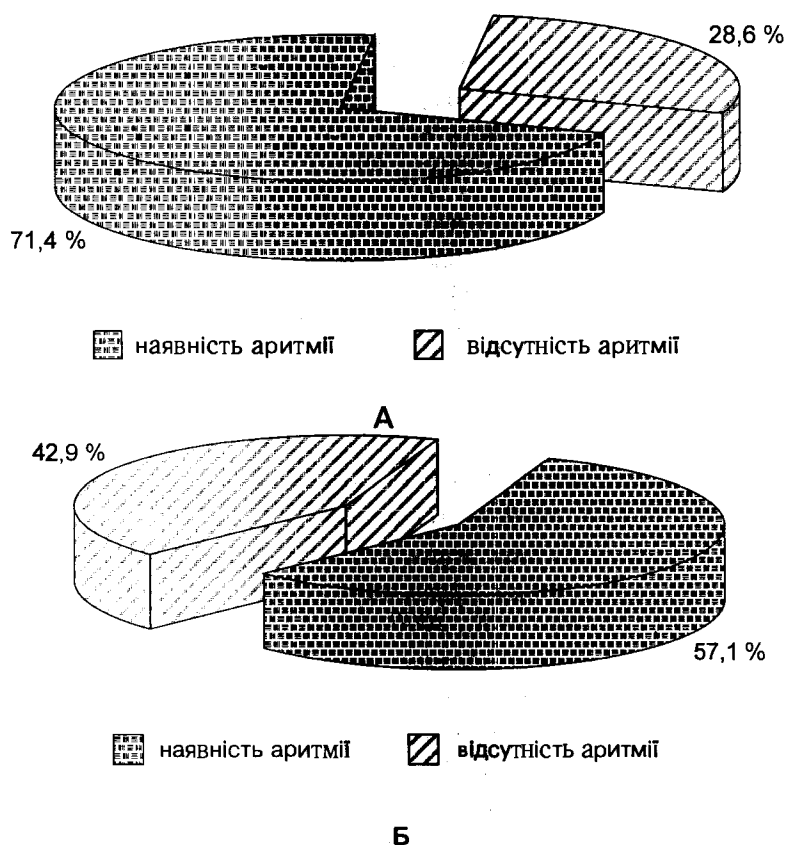


Рис. Частота виникнення порушення серцевого ритму у експериментальних тварин при попередньому введенні БС-7 (А) та ОГА (Б)

риментальних моделях аритмій: аконітиновій та адреналіновій [7]. Дослідження проводилися на 84 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180- 200 г, що знаходилися під наркозом (етамінал-натрію в дозі 30,0 мг/кг внутрішньочеревинно). Аритмії викликали внутрішньовенним введенням аконітину в дозі 40 мкг/кг (аконітинова модель аритмії) і адреналіну в дозі 120 мг/кг (адреналінова модель аритмії). У кожній експериментальній групі було по 7 тварин. Досліджувані сполуки та препарати порівняння “Верапаміл” у дозі 10 мг/кг (аконітинова модель аритмії) і “Анаприлін” у дозі 50 мг/кг (адреналінова модель аритмії) вводили внутрішньовенно за 5 хв. до введення аритмогену. Ритм серця реєстрували на одноканальному електрокардіографі ЕК 1Т-03 М2 у II стандартному відведенні. Активність досліджуваних сполук оцінювали за частотою виникнення порушення ритму серця експериментальних тварин, тривалості латентного періоду аритмії, виду самого ПСР,

тривалості життя тварин, їхнього виживання.

### Результати та їх обговорення

Результати проведених експериментів представлені в табл. 1, 2 та на рис.

Як видно з даних табл. 1, на аконітиновій моделі аритмії під впливом аритмогену в контрольній групі тварин наявність ПСР була зареєстрована в 100% випадків, при цьому всі аритмії були шлуночковими: тріпотіння шлуночків зареєстроване в 28,5%, фібриляція — в 71,5% тварин. Попереднє введення таких похідних ГА, як оксаглюкамін і БС-7 знижувало частоту виникнення ПСР до 57,1% і 71,4% випадків відповідно, причому всі аритмії були передсердними (див. рис.). Попереднє введення ОГА сприяло також більш пізньому початку аритмії у порівнянні з контролем ( $4,9 \pm 0,8$  хв. і  $2,3 \pm 0,3$  хв.) і референтним препаратом ( $4,9 \pm 0,8$  і  $2,3 \pm 0,2$  хв.) відповідно. При цьому тривалість аритмії вірогідно

зменшувалася в групі ОГА в порівнянні з контролем ( $25,0 \pm 5,0$  та  $46,75 \pm 9,40$  хв.) і значимо не відрізнялася від групи верапамілу ( $25,0 \pm 5,0$  і  $27,0 \pm 5,0$  хв.) відповідно. Смертність експериментальних тварин була в 2,9 разів менше в групі тварин, яким попередньо був введений ОГА, ніж у групі препарату порівняння (14,3% і 42,8% відповідно). Показник виживання в групі тварин, яким вводилася сполука під шифром БС-7, був таким як в групі верапамілу (57,2%), а показник тривалості життя в цій групі значно поступався аналогічному в групі тварин, яким попередньо вводився ОГА ( $80,5 \pm 5,6$  і  $172,0 \pm 8,1$  хв. відповідно). У групі тварин, які отримували БС-7, час початку ПСР складав  $2,75 \pm 0,60$  хв., що значно відрізняється від аналогічного показника в групі тварин на тлі введення ОГА ( $4,9 \pm 0,8$  хв.). Вплив БС-7 на тривалість аритмії не відрізнявся від даного показника як в групі контролю ( $39,20 \pm 9,90$  і  $46,75 \pm 9,40$  хв.), так і в групі препарату порівняння ( $39,2 \pm 9,9$  і  $27,0 \pm 5,0$  хв. відповідно). Антиаритмічний вплив інших похідних ГА (діоксаглюкаміну, глюкозаміну гідрохлориду) на аконітиновій моделі аритмії не був встановлений, хоча більше 30% тварин у цих групах вижили.

Результати досліджень, отриманих на адреналіновій моделі аритмії (табл. 2), свідчать, що похідний глюкозаміну ОГА перевершує препарат порівняння “Анаприлін” за показником тривалості життя експериментальних тварин ( $10,5 \pm 1,9$  і  $7,5 \pm 0,3$  хв.) та відсотку їхнього виживання (57,1% і 42,8% відповідно). У той же час на даній моделі аритмії ОГА і БС-7 значно поступаються препарату порівняння “Анаприліну” за показником моменту початку ПСР ( $0,14 \pm 0,06$  хв. у ОГА,  $0,03 \pm 0,02$  хв. у БС-7 і  $0,4 \pm 0,1$  хв. у анаприліну) та тривалістю аритмії ( $5,0 \pm 1,2$  хв. у ОГА,  $4,4 \pm 1,2$  хв. у БС-7, і  $3,1 \pm 0,3$  хв. у анаприліну). Показники впливу ГАГХ і ДО статистично значимо не відрізнялися від аналогічних показників групи контролю.

## ВИСНОВКИ

Оксаглюкамін підвищує стійкість серця до дії аритмогенних факторів, попереджаючи електричну нестабільність міокарда.

Попереднє введення оксаглюкаміну в експерименті на двох моделях аритмії дозволяє уникнути виникнення у тварин найбільш небезпечних шлуночкових

аритмій, у тому числі і фатальних.

Оксаглюкамін більш ефективно, ніж верапаміл зменшує тривалість аритмії, подовжує тривалість життя експериментальних тварин, а також виявляє профілактичний ефект на аконітиновій моделі аритмії.

Оксаглюкамін значно підвищує виживання тварин у порів-

нянні з групою контролю і референтних препаратів на двох моделях аритмії.

Оксаглюкамін, будучи нетоксичною речовиною, володіючи властивостями метаболічного коректора, є перспективною сполукою для синтезу нових високоефективних лікарських препаратів з антиаритмічною дією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бронувицкая З.Т., Тернинович З.С., Писаренко Н. //Докл. АН СССР. — 1964. — Т. 154, №1. — С. 220-222.
2. Денисюк В.И. Аритмии сердца. — Винница: Логос, 1999. — 517 с.
3. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Яковлева Л.В. и др. //Физиол. журн. — 1990. — Т. 36, №2. — С. 45-48.
4. Коркушко О.В., Купраш Л.П. и др. Антиаритмическая эффективность калия глутамината: Матер. I Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — К., 2000. — С. 127-130.
5. Лепницький Т.Н., Сорока И.Н., Козловский В.А. //Укр. мед. часопис. — 2001. — №4 (24). — С. 45-47.
6. Маслаков Д.А., Эйсмонт К.А. //Здравоохранение Белоруссии. — 1974. — №12. — С. 35-38.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред.: член-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210-222.
8. Мороз В.М., Липницький Т.Н. и др. Экспериментальное исследование антиаритмической активности мембранопротекторных средств: Матер. I Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — К., 2001. — С. 128-129.
9. Мороз В.М., Липницький Т.Н. и др. Поиск альтернативных методов лечения аритмий сердца: блокада ионных каналов или активное выведение из клеток аритмогенных ионов: Матер. I Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — К., 2000. — С. 167-169.
10. Пархоменко А.Н. //Укр. мед. часопис. — 2001. — №3 (23). — С. 5-11.
11. Страер Л. Биохимия: Пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — Т. 1. — 232 с.
12. Amino Sugars. The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars / Ed. E.A.Balazs, R.W.Jaenlos. — N.-Y., L.: Acad. Press, 1965. — Vol. 2A. — 247 p.
13. Carrol R., Yellon D. //Eur. Heart. J. — 1999. — №20. — P. 480.
14. Yellon D.M., Baxter G.F. //J. Mol. Cell Cardiol. — №27. — 1995. — P. 1023-1024.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572) 47-61-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.07.2002 р.