

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ ФІТОКАРДИНУ

Ю.Н.Авідзба, О.І.Залюбовська, В.В.Зленко

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* комбінований гіпотензивний препарат “Фітокардин”; антиаритмічна дія

*У результаті досліджень встановлено, що комбінований препарат “Фітокардин”, який містить інгібітор АПФ еналаприл, діуретик індапамід і фітопрепарати серцево-судинної дії: настойки кропиви собачої та хмелю і екстракт глоду, при одноразовому внутрішньошлунковому введенні спонтанно гіпертензованим щурам у дозах 4, 8 і 16 мл/кг знижує вираженість тахікардії з 1 по 6 годину спостереження на 14,4-25% залежно від дози. У дозі 0,4 мл/кг, еквівалентній середньотерапевтичній дозі у людини, фітокардин перешкоджає аритмогенній дії кальцію хлориду у нормотензивних щурів. Багатокомпонентний препарат “Фітокардин” можна призначати поряд з основними антигіпертензивними засобами у фармакотерапії серцево-судинних захворювань.*

Раніше нами було визначено антигіпертензивну дію нового комбінованого низькодозового препарату “Фітокардин”, до складу якого входять інгібітор АПФ еналаприл, діуретик індапамід і фітокомплекс серцево-судинної дії: настойки кропиви собачої, хмелю та екстракт глоду [5]. Серцево-судинні засоби рослинного походження підсилюють кровообіг у коронарних судинах і судинах мозку, проявляють загальнозміцнюючу, вегетостабілізуювальну, спазмолітичну і седативну дію [6, 7, 8]. Кількісний вміст фітокомпонентів у фітокардині вибрано на основі аналізу разових доз настоек собачої кропиви або глоду, або хмелю в складі найбільш широко вживаних препаратів серцево-судинної дії, таких як “Валокордин”, “Корвалол Н”, “Валоседан”, “Корвалдин”, “Ново-Пассит”, “Кардіофіт”, “Кардіовален”, “Пумпан”, настоек собачої кропиви, глоду і хмелю тощо. У цих препаратах разові дози настоек кропиви собачої становлять 2 мл, глоду — 0,2-10 мл, сухого екстракту хмелю — 40-350 мг.

Встановлено, що фітокардин при одноразовому внутрішньошлунковому введенні спонтанно

гіпертензованим щурам у дозах 4, 8 і 16 мл/кг (2,5; 5 і 10 мг/кг по еналаприлу і 0,62; 1,24 і 2,48 мг/кг по індапаміду) має виражений дозозалежний антигіпертензивний ефект протягом 24-28 годин спостереження. Було визначено, що дозування еналаприлу та індапаміду, які рекомендуються при прийомі одноразової середньотерапевтичної дози препарату (4 мл), становлять 2,5 і 0,625 мг відповідно, тобто у 4,0 рази нижче за добові середньотерапевтичні дози відповідних монопрепаратів. Дозування інших діючих речовин рослинного походження також відповідає їх мінімальному вмісту у відомих моно- і комбінованих препаратах.

На теперішній час стає актуальним дослідження впливу цього препарату на серцевий ритм [3, 4].

Метою цієї роботи стало встановлення антиаритмічної дії препарату “Фітокардин”, яку оцінювали за впливом на ЧСС у двох серіях дослідів.

### Матеріали та методи

У І серії дослідів вивчали вплив препарату на ЧСС у спонтанно гіпертензованих щурів. У ІІ серії дослідів вивчали вплив препарату на показники ЕКГ у нормотен-

зивних щурів на фоні аритмії, індукованої внутрішньовенним введенням розчину кальцію хлориду. У період акліматизації після перевезення з розплідника лабораторних тварин “Біомодельсервіс” м. Києва (протягом 2 тижнів) і в ході експерименту тварини знаходилися в стандартних умовах утримання.

*І серія.* Досліди проведені на 42 спонтанно гіпертензованих щурах (SRH) масою 225-300 г. У день експерименту у щурів реєстрували вихідну ЧСС у хвостовій артерії неінвазивним методом за допомогою реєстратора артеріального тиску BP Recorder (“Ugo Basile”, Італія). Після введення препаратів ЧСС реєстрували протягом усього періоду вимірювання артеріального тиску. Фітокардин вводили щурам одноразово внутрішньошлунково в нативному вигляді в дозах 4, 8 і 16 мл/кг, що відповідає 2,5; 5 і 10 мг/кг по еналаприлу або 0,62; 1,24 і 2,48 мг/кг по індапаміду. Як препарати порівняння використовували таблетки еналаприлу “Енап” (KRKA), таблетки індапаміду “Арифон” (“Les Laboratoires”, Франція) і фітокомплекс фітокардину. Таблетки “Енап” вводили внутрішньошлунково один раз у вигляді водної суспензії в дозах 5 і 20 мг/кг по еналаприлу. Таблетки “Ари-

Таблиця

**Вплив одноразового внутрішньошлункового введення фітокардину (0,4 мл/кг) на ЧСС при хлоркальцієвій аритмії у щурів, n = 12**

Група	Час після введення CaCl <sub>2</sub> , хв	n	ЧСС, уд/хв	ЧСС, % до вихідного рівня
Контрольна група	Вихідний рівень	6	404,90±6,020	100
	0,3	5	306,70±26,30*	75,7
	1	5	341,40±15,08*	84,3
	2	5	363,80±18,40*	89,8
	3	5	372,30±17,75	91,9
	4	5	386,40±19,80	95,4
	5	5	389,90±18,96	96,3
Дослідна група	Вихідний рівень	6	360,40±23,26**	100
	0,3	6	335,20±12,66	93,0
	1	6	338,20±10,87	93,8
	2	6	356,40±13,58	98,9
	3	6	365,40±13,05	101,4
	4	6	362,70±11,86	100,6
	5	6	377,70±12,86	104,8

Примітки:

- 1) вихідний рівень — показники ЕКГ після настання наркозу перед введенням CaCl<sub>2</sub>;
- 2) \* —  $P < 0,05$  відносно вихідного рівня;
- 3) \*\* —  $0,05 < P < 0,1$  відносно вихідного рівня у групі “контроль”.

фон” вводили внутрішньошлунково один раз у вигляді водної суспензії в дозах 3 і 10 мг/кг по індапаміду. Фітокомплекс вводили внутрішньошлунково одноразово в дозах 8 і 16 мл/кг. Ефект досліджуваних препаратів оцінювали за зміною ЧСС щодо вихідного рівня.

*II серія.* Досліди проведені на 12 щурах-самцях масою тіла 270-300 г. Рандомізацію тварин з розподілом за групами проводили методом випадкових чисел. Фітокардин вводили щурам одноразово у шлунок у дозі 0,4 мл/кг, розводячи в 3 рази водою. Зазначена доза фітокардину відповідає його заданій середньотерапевтичній добовій дозі для людини (4 мл) з урахуванням коефіцієнта перерахунку на масу тіла щурів. Через 10-15 хв щурам вводили етімінал натрію (30 мг/кг, внутрішньоочеревинно) і через 15 хв після цього реєстрували вихідну ЕКГ у II стандартному відведенні на електрокардіографі ЕК1К-01, після чого відпрепарувували на

правій задній лапі стегнову вену, в яку вводили 10% розчин кальцію хлориду у дозі 150 мг/кг (по кальцію хлориду) протягом 15 с. Через 20 с та 1, 2, 3, 4 і 5 хв після ін’єкції кальцію хлориду знову реєстрували ЕКГ, на яких визначали регулярність та частоту серцевих скорочень. Контролем служила група нелікованих щурів, яких наркотизували, як описано вище, і через 15 хв після цього (при настанні наркозу) реєстрували вихідну ЕКГ, потім вводили 10% розчин кальцію хлориду в дозі 150 мг/кг протягом 15 с і знову реєстрували ЕКГ в ті ж терміни, що і в дослідній групі. Фармакологічний ефект препарату оцінювали за його впливом на ЧСС на фоні кальцієвої аритмії в динаміці, виражаючи її у відсотках відносно вихідного рівня в тій же групі тварин.

#### **Результати та їх обговорення**

У I серії дослідів вихідна ЧСС у більшості піддослідних спонтан-

но гіпертензованих щурів (80%) складала 400-520 уд/хв, що перевищує верхню межу цього показника у нормотензивних щурів даної вікової групи (388,5 уд/хв).

Короткочасна іммобілізація цих щурів при проведенні вимірювання АТ і ЧСС, певно, викликає у них розвиток емоційно-стресорної реакції, яка на основі початкового підвищеного тиску призводить до розвитку тахікардії [8]. Внутрішньошлункове одноразове введення цим щурам фітокардину в дозах 4 та 8 мл/кг викликає на 4-й годині після введення короткочасне зменшення ЧСС на 14,4 і 19,3% відповідно. До 6-ї години і протягом всього подальшого періоду реєстрації ЧСС відновлюється до вихідного рівня. Введення дози 16 мл/кг фітокардину викликає зменшення ЧСС на 21-25% з 1-ої по 6-у годину спостереження, потім ЧСС поступово відновлюється до вихідного рівня.

Референс-препарати — фітокомплекс фітокардину, “Енап” і “Арифон” при внутрішньошлунковому одноразовому введенні не проявляють значного впливу на ЧСС протягом всього періоду її реєстрації.

Оскільки для монопрепаратів еналаприлу та індапаміду не характерний помітний вплив на ЧСС, можна припустити, що виявлене зменшення ЧСС обумовлене ефектом глоду і кропиви собачої у фітокардині.

У II серії дослідів у контрольній групі нелікованих щурів вихідна ЧСС (через 15-20 хв після наркотизації) складала в середньому 405 уд/хв при правильному синусовому ритмі ЕКГ. Введення тваринам у цей період розчину кальцію хлориду викликає виражені і характерні зміни показників ЕКГ, максимум яких виявляється вже через 20 с. Серцевий ритм нелікованих тварин у період з 20 с по 3 хв характеризується як неправильний синусовий з періодами уповільнення і реєстрації рідкісних повільних вислизуючих ритмів (несинусові — ектопічні ритми). ЧСС на 20 секунд знижується в середньому по групі максимально в 1,3 рази.

Характер змін показників ЕКГ у нелікованих щурів вказує на порушення основних функцій серця — ритму і провідності, дисфункція яких лежить в основі серцевих аритмій. Ці порушення ЕКГ у нелікованих щурів у цілому свідчать про розвиток синусової брадикардії, найбільш вираженої в перші 2 хв. Після введення кальцію хлориду рівень реєстрованих показників у нелікованих щурів відновлюється протягом 4 хв, залишаючись трохи нижче за вихідний (табл.).

Через 20-30 хв після одноразового введення фітокардину та наркозу, дія якого настала одразу за цим, виявляється помітна тенденція до зниження ЧСС порівняно з тим же періодом реєстрації у контрольній нелікованій групі. Як відомо, засоби для наркозу спричиняють кардіодепресивну дію, сповільнюючи ритм серця і знижуючи АТ, а антигіпертензивні і седативні засоби, якими є компоненти препарату, потенціюють вказані ефекти наркозу.

Препарат не чинить значного впливу на ЧСС у здорових тварин. Внутрішньовенне введення кальцію хлориду на фоні фітокардину не викликає достовірних змін ритму серця протягом 5 хв реєстрації ЕКГ. Серцевий ритм лікованих тварин тільки протягом 1 хв характеризується рідкісними періодами уповільнення в окремих тварин, ектопічні ритми реєструються також протягом першої хвилини тільки у 1 щура. З 2-ої хв ритм серця характеризується як регулярний синусовий. При одноразовому внутрішньошлунковому введенні спонтанно гіпертензивним щурам у дозах 4,8 і 16 мл/кг фітокардин залежно від дози знижує вираженість тахікардії з 1-ї по 6-у год спостереження на 14,4-25%. У дозі 0,4 мл/кг, еквівалентній середньотерапевтичній для людини, фітокардин перешкоджає аритмогенній дії кальцію хлориду у нормотензивних щурів.

Таким чином, фітокардин при одноразовому внутрішньошлун-

ковому введенні знижує вираженість тахікардії у спонтанно гіпертензованих щурів і перешкоджає аритмогенній дії кальцію хлориду у нормотензивних щурів. Результати досліджень показують, що препарат виявляє притаманну для препаратів глоду і кропиви собачої антиаритмічну дію, профіль якої відповідає даним літератури про ефекти цих препаратів [1, 2].

#### ВИСНОВКИ

У результаті досліджень встановлено, що комбінований гіпотензивний препарат "Фітокардин" при одноразовому внутрішньошлунковому введенні спонтанно гіпертензованим щурам у дозах 4, 8 і 16 мл/кг знижує вираженість тахікардії з 1 по 6 год спостереження на 14,4-25% в залежності від дози. У дозі 0,4 мл/кг, еквівалентній середньотерапевтичній дозі у людини, препарат перешкоджає аритмогенній дії кальцію хлориду у нормотензивних щурів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Конарева І.М. // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І.Вернадського. Серія "Біологія, хімія". — 2009. — Т. 22 (61), №2. — С. 67-71.
2. Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Антиаритмические лекарственные средства. — М.: Изд. центр "Академия", 2008. — 208 с.
3. Мохорт Н.А., Горчакова Н.А., Чекман И.С. и др. // В сб.: Доклиническое изучение лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. чл.-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К.: Авщенко, 2002. — С. 269-289.
4. Пат. №82739 Україна МПК<sup>5</sup> А 61 К 38/00. — Опубл.: 12.05.2008. — Бюл. №9.
5. Avidzba Y.N. Analysis of hypotensive activity of small dose combination of ace inhibitor, diuretic, and vegetable extracts // 7th Intern. Congr. of Young Medical Scientists, 20-22 May, 2007. — Poznan, 2007. — P.190.
6. Fehri B., Aiache J.M., Boukef K. et al. // J. Pharm. Belg. — 1991. — Vol. 46, №3. — P. 165-176.
7. Lacaille-Dubois, Franck U., Wagner H. // Phytomedicine. — 2001. — Vol. 8, №1. — P. 47-52.
8. McDougall S.J., Paull J.R., Widdop R.E., Lawrence A.J. // Hypertension. — 2000. — Vol. 35, Pt. 1. — P. 126-129.
9. Verma S.K., Jain V., Verma D. et al. // J. of Herbal Medicine and Toxicol. — 2007. — №1 (1). — P. 65-71.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-72.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 30.03.2011 р.