

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕРИНАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О. И. Святкина¹, В. П. Балашов¹, Л. А. Балыкова¹, С. А. Щукин²

Показано, что ЛД₅₀ иммуномодулятора дерината при внутрибрюшинном введении более 1000 мг/кг. Препарат эффективно предупреждает развитие острых окклюзионных аритмий у кошек. В дозе 7,5 мг/кг оказывает противofiбрилляторное действие на модели реперфузионных аритмий. Противоаритмическую активность деринат проявляет также при адреналиновых нарушениях ритма, тогда как при интоксикации крыс хлористым кальцием он не эффективен.

Ключевые слова: деринат, экспериментальные аритмии, тримекаин, анаприлин

ВВЕДЕНИЕ

Поиск эффективных и безопасных средств, обладающих противоаритмической активностью, механизмы которой состоят в коррекции патогенетически первичных звеньев аритмогенеза, является перспективным направлением современной фармакологии. Наиболее высокая потребность в таких препаратах ощущается в кардиологии детского возраста. Применяемая сегодня на практике “базисная” терапия ноотропными препаратами, позволяет излечивать более 80 % детей с аритмиями сердца, причем более половины из них — без использования традиционных антиаритмических средств [8].

Главным недостатком современной схемы лечения является необходимость сочетания большого количества препаратов. Это определяет важность исследования противоаритмической активности лекарственных средств, составляющих возможную альтернативу некоторым компонентам “базисной” схемы.

Цель работы состоит в экспериментальном изучении противоаритмической активности дерината (1,5 % раствора натриевой соли дезоксирибонуклеиновой кислоты), обладающего иммуномодулирующими, энергообеспечивающими и антиоксидантными свойствами [2, 4].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на половозрелых беспородных крысах ($n = 140$) и кошках ($n = 58$) обоего пола, наркотизированных тиопенталом натрия (внутрибрюшинно 40 мг/кг).

Острую токсичность определяли на белых мышах ($n = 265$) при внутрибрюшинном введении. ЛД₅₀ вычисляли по методу Миллера и Тейнтера [3]. Катехоламиновую аритмию моделировали [1]. Хлоридкальциевую и окклюзионную аритмии воспроизводили общепринятыми методами [7, 9].

В опытах на крысах препараты сравнения тримекаин, лидокаин и анаприлин, а также деринат вводили медленно за 2 – 3 мин до введения аритмогенного фактора. В опытах на кошках тримекаин вводили в дозе 15 мг/кг, после чего препарат титровали со скоростью 0,5 мг/кг в минуту. Суммарная доза тримекаина составила 30 мг/кг. Анаприлин и деринат на этой модели вводили медленно однократно за 2 – 3 мин до окклюзии коронарной артерии. Дозы препаратов указаны в таблицах.

Результаты экспериментов обработаны статистически с помощью t -критерия Стьюдента и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные об острой токсичности дерината и препаратов сравнения представлены в табл. 1.

Как свидетельствуют полученные данные, деринат не вызывает гибели подопытных животных даже при его введении в дозе 1000 мг/кг. ЛД₅₀ тримекаина и анаприлина составили 200 ± 12 и 102 ± 4 мг/кг соответственно.

На модели острых окклюзионных аритмий (табл. 2) деринат в диапазоне доз от 3 мг/кг до 15 мг/кг (0,2 – 1 мл/кг), как и препараты сравнения, предупреждал развитие желудочковой экстрасистолии.

При реперфузии коронарного кровотока деринат, как и анаприлин, не снижал частоту развития фибрилляции желудочков, однако в отличие от β -адреноблокатора уменьшал вероятность возникновения желудочковой экстрасистолии. Эффективная противоаритмическая доза дерината на модели реперфузионных нарушений ритма составляет 7,5 мг/кг (0,5 мл/кг).

Одним из важнейших факторов аритмогенеза при многих патологических состояниях является активация симпатoadреналовой системы [5]. Это обстоятельство предопределило необходимость исследования дерината на модели адреналиновой аритмии у крыс (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в контрольной серии экспериментов у всех подопытных животных через $8 \pm 2,2$ с после инъекции адреналина гидрохлорида в дозе 50 мг/кг возникала политопная желудочковая экстрасистолия. В 5 опытах из 10 (50 %) она переходила в

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Я. В. Костин) Мордовского государственного университета, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.

² ЗАО ФП “Техномедсервис”, Москва, 109147, ул. Профсоюзная, 78.

Таблица 1. Острая токсичность дерината, тримекаина и анаприлина при внутрибрюшинном введении белым мышам

Препарат	ЛД ₅₀ , мг/кг	Доверительные границы
Тримекаин (80)	200 ± 12	177 ± 223
Анаприлин (165)	102 ± 4	94 ± 110
Деринат* (20)	1000	—

Примечание. * — указана максимальная доза (в мг/кг), не вызывающая гибели животных. В скобках — число животных.

желудочковую тахикардию. Нарушения ритма сердечной деятельности в среднем продолжались 73,3 ± 9,6 с.

В условиях данной экспериментальной модели деринат превосходил по своей противоаритмической активности препараты сравнения. Наибольшее преимущество перед тримекаином (лидокаин) и анаприлином деринат имеет по критериям латентного периода аритмии и ее общей продолжительности. Кроме того, деринат, как и препараты сравнения, статистически достоверно предупреждал развитие приступов желудочковой тахикардии и уменьшал число желудочковых экстрасистолических комплексов, возникающих после введения животным катехоламина.

Противоаритмическая активность дерината и препаратов сравнения была также изучена на модели хлоридкальциевых аритмий у крыс. Было показано, что тримекаин и анаприлин, соответственно в диапазонах доз 4 – 15 мг/кг и 5 – 10 мг/кг статистически достоверно уменьшают возникновение смертельной фибрилляции желудочков у подопытных животных, тогда как деринат в дозах 7,5 – 15 мг/кг (0,5 – 1,0 мл/кг) таким свойством не обладает.

Учитывая полученные данные можно констатировать, что эффективные противоаритмические дозы тестируемых препаратов от соответствующей величины ЛД₅₀ составляют не ниже 1/50 для тримекаина, 1/100 — для анаприлина и 1/1000 — для дерината.

Ранее было показано, что интермедиаты цикла Кребса, гликолиза и некоторые электроакцепторные соединения оказывают антиаритмическое действие при тех аритмиях, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит нарушению метаболизма кардиомиоцитов, но не нормализуют ритм сердца при аконитиновых и хлорид кальциевых поражениях миокарда [1].

Таблица 3. Противоаритмическая активность дерината на модели адреналиновой аритмии у крыс

Препарат, доза (мг/кг)	Характеристика сердечного ритма животных						
	число животных			начало аритмии, с	длительность аритмии, с	число ЖЭС	длительность ЖТ, с
в опыте	с ЖЭС	с ЖТ					
Контроль	10	10 (100)	5 (50)	8 ± 2,2	73,3 ± 9,1	30,8 ± 2,4	21 ± 10,5
Тримекаин 5	5	5 (100)	1 (20)	5,8 ± 2,1	39,8 ± 17,0*	10,8 ± 2,5*	79
Анаприлин 0,5	7	7 (100)	0*	10 ± 5	94,4 ± 9,6	14,1 ± 5,4*	—
Деринат 7,5	5	6 (100)	0*	16 ± 4,7*	11 ± 5,2*	12,2 ± 4,8*	—

Примечание. * — отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. ЖЭС — желудочковые экстрасистолы; ЖТ — желудочковая тахикардия. В скобках — проценты.

Таблица 2. Противоаритмическая активность дерината и препаратов сравнения при острых окклюзионных и реперфузионных аритмиях у кошек

Препарат, доза, мг/кг	в опыте	Аритмия			
		окклюзионная		реперфузионная	
		ЖЭС	ФЖ	ЖЭС	ФЖ
Контроль	28	28 (100)	8 (28)	20 (100)	13 (65)
Тримекаин, 30	7	1 (14)*	0 (0)	3 (43)*	0 (0)*
Анаприлин, 1	6	2 (33)*	0 (0)	5 (83)	3 (50)
Деринат, 3	5	3 (60)*	1 (20)	6 (100)	3 (60)
Деринат, 7,5	6	3 (50)*	0 (0)	4 (66)*	3 (50)
Деринат, 15	6	3 (50)*	0 (0)	5 (83)	3 (50)

Примечание. * — отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$. ЖЭС — желудочковые экстрасистолы; ФЖ — фибрилляция желудочков. В скобках — проценты.

Результаты исследований свидетельствуют, что деринат весьма близок по своим фармакологическим свойствам к этим соединениям. В связи с этим и на основании данных литературы [2, 4], можно предположить, что для дерината также характерен энергообеспечивающий компонент механизма антиаритмического действия. При этом в свете данных об антиаритмической активности тимогена [6] иммуномодулирующие свойства дерината, также представляются весьма значимыми.

Таким образом, деринат представляет собой препарат интересный для дальнейшего углубленного изучения механизма его антиаритмического действия и перспективный для внедрения в комплексную терапию аритмий.

ВЫВОДЫ

1. Деринат оказывает противоаритмическое действие на моделях адреналиновых и острых коронарогенных аритмий, но не предупреждает смертельную хлоридкальциевую фибрилляцию желудочков.
2. Деринат обладает существенно меньшей острой токсичностью, чем тримекаин и анаприлин.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Балашов, Л. А. Балыкова, Я. В. Костин, Л. Н. Сернов, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 17 – 19 (1996).
2. Л. А. Балыкова, О. И. Святкина, Т. И. Корнилова и др., *Тезисы докл. первой международной конференции*, Москва (2001), с. 26.
3. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Изд. АН Латв. ССР, Рига (1963).
4. А. А. Караськов, Ю. Б. Вайнберг, А. М. Волков, Г. М. Казанская, *Военная медицина*, № 2, 64 – 65 (1995).
5. М. С. Кушаковский, *Аритмии сердца: руководство для врачей*, С.-Пб.: “Гиппократ” (1992).
6. К. М. Резников, О. В. Винокурова, О. В. Аллабовский, А. А. Винокуров, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 31 – 33 (1994).
7. Б. Г. Сторожук, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 47 – 49 (1985).
8. М. А. Школьникова, И. В. Леонтьева, *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*, № 6, 14 – 20 (1997).
9. M. L. Malinov, F. F. Bottle, and B. Malamud, *Amer. J. Physiol.*, **10**, 8 – 10 (1953).

Поступила 24.10.02

EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF DERINAT

O. I. Svyatkina¹, V. P. Balashov¹, L. A. Balykova¹, and S. A. Shchukin²¹ Department of Pharmacology, Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000 Russia² Tekhnomedservis Company, ul. Profsoyuznaya 78, Moscow, 109147 Russia

The acute toxicity of the immunostimulant derinat is very low: the LD₅₀ value for intraperitoneal administration exceeds 1000 mg/kg. The drug effectively prevents from acute arrhythmia development upon occlusion in cats and produces antifibrillator effect on a model of reperfusion arrhythmia in a dose of 7.5 mg/kg. Derinat also exhibits the antiarrhythmic activity on the model of adrenalin-induced rhythm violations, but appears ineffective on the calcium chloride model.