

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АММОНИЕВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТРИМЕКАИНА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА

Я. В. Костин, Д. С. Блинов, И. Я. Моисеева¹

В экспериментах на кошках и собаках установлено, что четвертичное аммониевое производное тримекаина кватернидин превосходит свои структурные предшественники, а также хинидин и пропранолол по выраженности противоаритмического действия при внутривенном однократном введении на модели окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек. Продолжительность терапевтического эффекта кватернидина на фоне острой миокардиальной ишемии составляет около 8 ч, что приблизительно в 20 раз превышает длительность действия лидокаина и тримекаина.

Ключевые слова: кватернидин, аритмия, окклюзия, реперфузия

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач терапии инфаркта миокарда является обеспечение надежной противоаритмической защиты сердца больного [2]. При этом лекарственное лечение остается наиболее доступным и широко применяемым методом коррекции сердечных аритмий [1, 3].

Имеющиеся в арсенале кардиолога антиаритмики многочисленны и разнообразны. Разнообразны и недостатки присущие им, среди них такие, как слабая противofiбрилляторная активность и небольшая продолжительность действия [3]. Поэтому поиск новых активных и длительно действующих противоаритмических средств в настоящее время не потерял актуальности.

Целью настоящей работы явилось изучение противоаритмической активности и продолжительности действия четвертичного производного антиаритмика тримекаина при ишемическом повреждении сердца в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на половозрелых животных обоего пола — беспородных кошках массой 1,8 – 4,5 кг и собаках массой 7,0 – 15,0 кг, наркотизированных этаминал-натрием (50 мг/кг внутривенно). В качестве экспериментальных моделей использовали модель ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек (продолжительность окклюзии — 30 мин, реперфузии — 15 мин) [6] и модель ранних окклюзионных аритмий у собак (продолжительность наблюдений — 720 мин).

Операцию по воспроизведению аритмии проводили при искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа ЭКБТ-02, визуальное наблюдение вели по монитору осциллографа ОСИ-01 (Россия). При анализе ЭКГ фиксировали

время наступления аритмий, их характер, динамику, продолжительность.

В экспериментах использовали четвертичное производное тримекаина кватернидин (N-(2,4,6-триметилфенилкарбомоилметил)-N-аллилморфолиний бромид), синтезирован в 1997 г. Л. Н. Серновым, Я. В. Костиным, И. Я. Костиной и др. [4]. В качестве препаратов сравнения использовали лидокаина гидрохлорид (“ICN Полифарм”, Россия — ампулы по 2 мл 2 % раствора), пропранолол (Обзидан, фирмы “ISIS PHARMA”, Германия — ампулы по 5 мл, содержащие 5 мг препарата), хинидин (субстанция), тримекаин (субстанция, Анжеро-Судженский хим-фарм. завод, Россия).

Все препараты, за исключением официальных растворов, готовили *ex tempore* путем растворения в 0,9 % растворе хлорида натрия и вводили внутривенно медленно в течение 1,5 – 2 мин за 1 мин до окклюзии коронарной артерии в объеме 5 мл.

Вводимые дозы определяли, исходя из показателей острой токсичности, изученных в опытах на мышах. Они составляли для всех препаратов сравнения и опытных соединений 5 % от показателя ЛД₅₀. В случае неэффективности дозы повышали в 2 раза. Контрольной группе животных в бедренную вену вводили 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента при 5 % уровне значимости, критерия χ^2 на персональном компьютере с процессором AMD K6 и стандартным статистическим пакетом программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лигирования левой коронарной артерии в контрольной группе в среднем на 18 – 20-й минутах в 76 % случаев развивалась желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), которая у 5 кошек (23 %) трансформировалась в летальную фибрилляцию желудочков (ФЖ). Следствием восстановления тканевой перфузии в ишемизированном миокарде во всех опытах была

¹ Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.

политопная ЖЭ, которая у 16 животных (84 %) переходила в ФЖ (таблица).

Инъекция животным 10 мг/кг лидокаина не вызвала выраженного антиаритмического эффекта: эктопическая ишемическая активность снижалась незначительно, в то время как проявлялся противофибрилляторный эффект ($p < 0,05$) препарата, который, однако, нивелировался после реперфузии левой коронарной артерии (см. таблицу). Тримекаин изучался нами в дозе 10 мг/кг. На его фоне отмечены достоверный антиаритмический ($p < 0,05$) и полный противофибрилляторный ($p < 0,001$) эффекты в отношении окклюзионных нарушений ритма сердца (НРС), в то время, как частота возникновения реперфузионной ФЖ не изменялась по сравнению с контролем. Таким образом, установлена довольно низкая антиаритмическая активность лидокаина и тримекаина при однократном введении.

Эти результаты объясняются фармакокинетикой обоих препаратов — короткий период полуэлиминации обуславливает падение терапевтической концентрации в крови и ослабление эффективности при однократном болюсном введении [5].

Повышение вводимой дозы в два раза (10 % от ЛД₅₀, 20 мг/кг) приводило к возникновению выраженных побочных реакций в группах животных, проявлявшихся судорожным синдромом и нарушением внутрисердечного проведения импульса.

Хинидин и пропранолол изучены в дозах 9 и 5 мг/кг соответственно. Антиаритмик I А класса хинидин не проявил активности по предотвращению ишемических аритмий, незначительно снижал реперфузионный аритмогенез (см. таблицу) и не влиял на частоту развития ФЖ. Пропранолол оказывал выраженное профилактическое действие в отношении желудочковых аритмий (см. таблицу).

Предварительная инъекция кватернидина в дозе 2 мг/кг приводила к тому, что на протяжении 30 мин ишемии и последующей реперфузии лишь у одного животного серии ($n = 15$) появилась ЖЭ. Повышение

дозы вдвое (10 % от ЛД₅₀) приводило к тому, что регистрировались полные антиаритмический и противофибрилляторный эффекты. Аналогичная картина сохранялась и при введении кватернидина в той же дозе, но через 5 мин после воспроизведения ишемии сердца. Кроме того, отмечено отсутствие у кватернидина отрицательного хронотропного эффекта (в отличие от хинидина) и побочных реакций, присущих лидокаину и тримекаину при введении в столь же высоких дозах.

На втором этапе исследования представляло интерес определить возможную продолжительность противоаритмического действия кватернидина при ранних ишемических аритмиях у собак.

В опытах на собаках при 12-часовой ишемии установлено, что в контрольной группе ($n = 6$) первые единичные ЖЭ появлялись на протяжении одного часа (рисунок), затем частота эктопической активности нарастала и достигала к 10 – 12-и часам 15 – 80 % от общей частоты сокращений сердца. В опытной группе, где кватернидин вводили в дозе 4 мг/кг через 5 мин после перевязки коронарной артерии, динамика была иная. Из 5 собак опытной серии лишь у одной отмечено появление единичных ЖЭ (1 – 3 в минуту) на 3-м часу наблюдения. В остальных случаях первые ЖЭ регистрировались только на 6 – 8-м часу опыта. Длительность полного противоаритмического эффекта у 4 животных составила $480,2 \pm 5,1$ минут.

Учитывая незначительную продолжительность действия тримекаина, лидокаина и хинидина, косвенно установленную на предыдущем этапе исследования, очевидно, что кватернидин более чем в 20 раз превосходит свои структурные предшественники, а также хинидин по длительности противоаритмического эффекта.

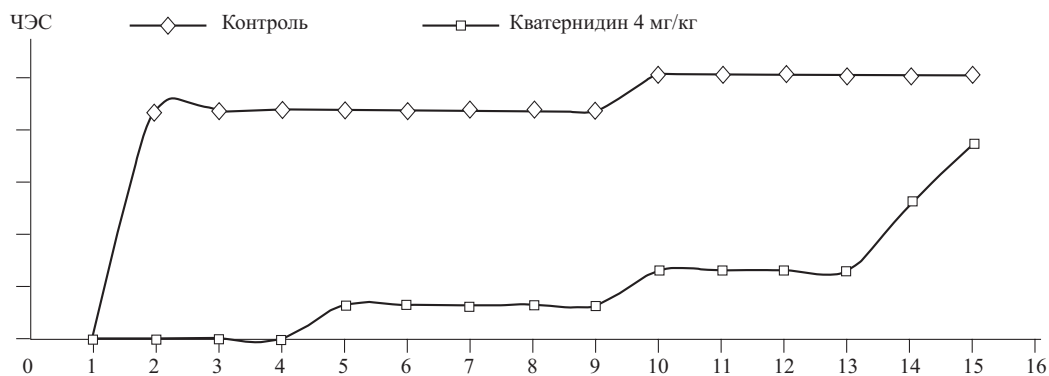
ВЫВОДЫ

1. Четвертичное аммониевое производное тримекаина кватернидин существенно превосходит лидокаин, тримекаин, хинидин и пропранолол по выраженности противоаритмического и противофибрилляторного

Влияние кватернидина и препаратов сравнения на течение ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек

| Препарат, доза (мг/кг) | Окклюзия | | | Реперфузия | | |
|------------------------|----------|-----------|----------|------------|-----------|----------|
| | в опыте | с ЖЭ (%) | с ФЖ (%) | в опыте | с ЖЭ (%) | с ФЖ (%) |
| Контроль | 22 | 17 (76) | 5 (23) | 19 | 19 (100) | 16 (84) |
| Тримеканин, 10,0 | 8 | 4 (50) | 0 (0)* | 8 | 6 (75)* | 4 (50) |
| Лидокаин, 10,0 | 7 | 3 (43) | 0 (0)* | 7 | 5 (71)* | 5 (57) |
| Хинидин, 9,0 | 6 | 3 (50) | 1 (17) | 6 | 4 (67)* | 3 (50) |
| Пропранолол, 5,0 | 8 | 2 (25)* | 0 (0)* | 8 | 3 (38)* | 1 (13)* |
| Кватернидин, 4,0 | 7 | 0 (0)** | 0 (0)* | 7 | 0 (0)** | 0 (0)** |
| Кватернидин, 4,0*** | 7 | 0 (0)** | 0 (0)* | 7 | 0 (0)** | 0 (0)** |
| Кватернидин, 2,0 | 15 | 1 (0,7)** | 0 (0)* | 15 | 2 (1,5)** | 0 (0)** |

Примечание. Различия, статистически достоверны при сравнении: * — с контрольной группой при $p < 0,05$; ** — с препаратами сравнения при $p < 0,05$ и контрольной группой при $p < 0,001$. *** — кватернидин вводили через 5 мин после коронароокклюзии. ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ФЖ — фибрилляция желудочков.



Динамика изменений частоты эктопических сокращений при ранней окклюзионной желудочковой аритмии у собак на фоне введения кватернидина.

По оси абсцисс — время наблюдения, мин: 1 — исходный показатель; 2 — через 5 мин после введения соединений; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 — через 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 и 720 мин после введения кватернидина; по оси ординат — количество животных с аритмиями в % от общего числа собак в эксперименте.

действия на модели окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек.

2. При увеличении дозы кватернидина до 4 мг/кг (10 % от ЛД₅₀) повышается его антиаритмическая активность. При этом отсутствуют токсические эффекты, свойственные тримекаину и лидокаину, введенным в пропорциональных дозах.

3. Продолжительность противоаритмического действия кватернидина более чем в 20 раз превосходит таковую у тримекаина, лидокаина и хинидина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Ф. Егоров, Л. А. Лещинский, А. В. Недоступ, Е. Е. Тюлькина, *Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лече-*

ния на пороге XXI века, Санкт-Петербург, Москва, Ижевск (1998).

2. В. А. Крыжановский, *Диагностика и лечение инфаркта миокарда*, Киев (2001).

3. М. С. Кушаковский, *Аритмии сердца*, 2-е изд., Санкт-Петербург (1999).

4. Пат. 2105554 Россия. N-(2,4,6-триметилфенилкарбамоил-этил)-N-аллилморфолиний бромид, проявляющее противоишемическое и антиаритмическое действие при ишемической болезни сердца и способ его получения, Л. Н. Сернов, Я. В. Костин, И. Я. Костина и др., № 6, 5 (1998).

5. G. A. Gintant, B. F. Hoffman, and R. E. Naylor, *Circ. Res.*, **52**(6), 735 – 746 (1983).

6. G. A. S. Manning, R. Grome, K. Istcol, et al., *Adv. Myocardiol.*, **6**, 515 – 522 (1985).

Поступила 16.10.02

THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A TRIMECAINE DERIVATIVE IN ANIMALS WITH MODEL ISCHEMIC HEART LESION

Ya. V. Kostin, D. S. Blinov, and I. Ya. Moiseeva

Department of Pharmacology, Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000 Russia

The results of experiments on cats and dogs showed that quaternidine, a quaternary ammonium derivative of trimecaine, exceeds the structural precursors (trimecaine and lidocaine), as well as the reference drugs quinidine and propranolol, in intensity of the antiarrhythmic action upon single administration on the occlusive and reperfusion arhythmia models. The therapeutic effect of quaternidine in animals with acute myocardial ischemia lasts for about 8 h, which more than 20 times longer as compared to the duration of action of both lidocaine and trimecaine.