

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕМИСУКЦИНАТА 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА В СРАВНЕНИИ С МЕКСИДОЛОМ

А. И. Турилова, Т. С. Ганьшина, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин, Р. С. Мирзоян¹

В результате исследования на нелинейных бодрствующих крысах-самцах установлено, что гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидол проявляют выраженную антиаритмическую (антифибрилляторную) активность на модели хлоридкальциевой аритмии. Большой эффективностью обладает гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. Это вещество, в отличие от мексидола, проявляет высокую активность и на модели аконитиновой аритмии, что характерно для антиаритмиков I класса. Мексидол таким свойством не обладает. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина имеет преимущество по широте терапевтического действия перед известными антиаритмическими препаратами I класса (новокаиномид, лидокаин) и не уступает препарату IV класса верапамилу.

Ключевые слова: гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина; мексидол; аритмии, вызванные аконитином и хлоридом кальция; острая токсичность; антиаритмические средства; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее показано, что производное оксипиридина гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина проявляет цереброваскулярную активность как у интактных крыс, так и у животных после ишемического поражения мозга. Это обусловлено его непосредственным влиянием на тонус сосудов мозга, так как уровень артериального давления под влиянием соединения не претерпевает существенных изменений [6].

Другое производное оксипиридина, известное под названием мексидол (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина), обладает антиоксидантной, антигипоксической, мембраностабилизирующей активностью и восстанавливает функциональную активность мозга (улучшает когнитивные функции, показатели неврологического дефицита и психоэмоционального состояния) у крыс с геморрагическим поражением мозга [2, 3, 9]. Установлено также, что мексидол избирательно улучшает мозговое кровообращение при глобальной преходящей ишемии мозга и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, тогда как у крыс интактных и с экспериментальным инфарктом миокарда препарат такого действия не проявляет. Эксперименты с избирательным блокатором ГАМК_A-рецепторов биккуллином указывают на ГАМК-ергический механизм его цереброваскулярного эффекта в условиях ишемии [7].

Выявлены кардиопротекторные свойства мексидола. Препарат восстанавливает электрофизиологические параметры синусового узла (продолжительность интервала РР и время восстановления автоматизма синусового узла), предотвращает увеличение продолжи-

тельности эффективных рефрактерных периодов предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков в условиях окклюзии коронарной артерии у кошек [8]. В комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца препарат нормализует показатели вариабельности ритма сердца, усиливая антиаритмический эффект бета-адреноблокаторов [5]. Антиаритмический эффект мексидола обнаружен в опытах на кошках при введении аконитина в полость четвертого желудочка мозга. Однако препарат не предупреждает развитие аритмий, вызванных внутривенным введением аконитина, а также не предотвращает гибель животных и не увеличивает продолжительность их жизни после внутривенного введения хлорида кальция [5]. Следовательно, результаты экспериментального и клинического изучения антиаритмической активности мексидола не отличаются однородностью, а таких сведений в литературе о гемисукцинате 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина мы не обнаружили.

Целью работы явилось изучение влияния гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на нарушения ритма сердца, вызванные хлоридом кальция или аконитином в сравнении с мексидолом и эталонными антиаритмическими препаратами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 342 белых нелинейных бодрствующих крысах-самцах массой 160 – 200 г (питом-

Таблица 1. Острая токсичность исследуемых соединений

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг, внутривенно
Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина	320 (301,2 ÷ 338,8)
Мексидол	350 (332,5 ÷ 367,5)

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательской институт фармакологии им. В. В. Закусова», Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.

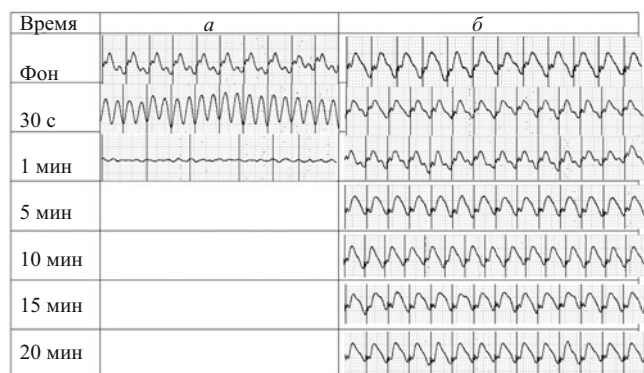


Рис. 1. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (50 мг/кг внутривенно) на фибрилляцию желудочков сердца, вызванную хлоридом кальция. *а* – фибрилляция, вызванная хлоридом кальция (300 мг/кг внутривенно). *б* – влияние хлорида кальция на фоне действия соединения. Сверху вниз: фон, через 30 с, 1, 5, 10, 15 и 20 мин после введения хлорида кальция.



Рис. 2. Влияние мексидола (75 мг/кг внутривенно) на фибрилляцию желудочков сердца, вызванную хлоридом кальция. *а* – фибрилляция, вызванная хлоридом кальция (300 мг/кг внутривенно). *б* – влияние хлорида кальция на фоне действия соединения. Сверху вниз: фон, через 30 с, 1, 5, 10, 15 и 20 мин после введения хлорида кальция.

ник “Столбовая”), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Эксперименты проводили с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденных этической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”.

Антиаритмическую активность изучали в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению антиаритмических лекарственных средств [4]. В работе использованы 2 модели нарушений сердечного ритма: хлоридкальциевая и аконитиновая. Крысы были разделены на следующие экспериментальные группы: 1 – изучение острой токсичности гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола ($n = 43$); 2 – изучение влияния гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола на нарушения сердечного ритма, вызванные хлоридом кальция в большой дозе ($n = 152$); 3 – изучение влияния гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола на нарушения сердечного ритма, вызванные аконитином ($n = 147$).

Острую токсичность веществ изучали с определением летальной дозы (ЛД₅₀) на крысах при внутривенном введении. Результаты исследования оценивали через 2 недели после введения соединений. Летальную

дозу (ЛД₅₀) с доверительными границами вычисляли по методу Миллера и Тейнтера при уровне вероятности $p \leq 0,05$ [1].

Хлоридкальциевую аритмию вызывали введением 10 % раствора хлорида кальция (250 – 350 мг/кг внутривенно). Через 1 – 2 мин после введения хлорида кальция возникает фибрилляция желудочков сердца. Типичный ход эксперимента состоял в том, что в начале опыта подбирали дозу раствора хлорида кальция, вызывающую летальную фибрилляцию желудочков. Исследуемые соединения вводили в хвостовую вену животных за 1 – 2 мин до введения хлорида кальция. ЭКГ регистрировали во втором стандартном отведении через 30 с, 1 – 5 – 10 – 15 и 20 мин после введения хлорида кальция с помощью электрокардиографа Поли-Спектр-8/В (“Нейрософт”, Россия), соединенного с компьютером. Антиаритмический эффект оценивали по уменьшению количества случаев летальной фибрилляции желудочков сердца. Значимость данных по выживаемости животных определяли с помощью критерия Фишера.

Аконитина гидрохлорид вводили в дозах 30 – 40 мкг/кг внутривенно. Через 1 – 3 мин после введения аконитина развивались нарушения сердечного ритма смешанного предсердно-желудочкового типа, которые носили разнообразный характер. В экспериментах использовали дозу аконитина, которая вызыва-

Таблица 2. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на выживаемость животных в условиях хлоридкальциевой модели аритмии (350 мг/кг внутривенно)

Доза, мг/кг, внутривенно	Количество животных	Погибшие	Выжившие	% выживших
Контроль	10	10	0	0
13	6	4	2	33, $p \leq 0,2$
25	6	3	3	50, $p \leq 0,036$
50	6	0	6	100, $p \leq 0,000$

Таблица 3. Влияние мексидола на выживаемость животных в условиях хлоридкальциевой модели аритмии (350 мг/кг внутривенно)

Доза, мг/кг, внутривенно	Количество животных	Погибшие	Выжившие	% выживших
Контроль	10	10	0	0
13	10	7	3	30, $p \leq 0,2$
50	6	3	3	50, $p \leq 0,036$
75	6	1	5	83, $p \leq 0,001$

Таблица 4. Антиаритмическая активность гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на модели хлоридкальциевой аритмии в сравнении с мексидолом и эталонными препаратами

Препарат	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	АИ, ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина	25(16,4 – 33,4)	320(301,2 – 338,8)	12,8
Мексидол	48(35,4 – 60,6)	350(332,5 – 367,5)	7,3
Лидокаин [10]	8,5(8,16 – 8,81)	39,4	4,6
Верапамил [10]	1,1(0,034 – 1,166)	17,0	15,4

ла нарушения ритма средней тяжести (политопная экстрасистолия). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после введения аконитина. Исследуемые вещества вводили профилактически за 1 – 2 мин внутривенно до введения аконитина. Критерием положительного эффекта веществ было отсутствие аритмии. Эффективную дозу ЭД₅₀ и доверительные границы вычисляли по методу Миллера и Тейнтера при уровне вероятности $p \leq 0,05$. О терапевтической широте исследуемых веществ судили по величине антиаритмического индекса (АИ), представляющего отношение летальной дозы ЛД₅₀ к эффективной дозе ЭД₅₀.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острая токсичность гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола

Исследование выполнено на 43 нелинейных бодрствующих крысах-самцах массой 200 г при внутривенном введении. В качестве растворителя использовали апиrogenную воду для инъекций. Изучение острой токсичности проводили на 6 – 8 животных с использованием 3 и более доз. Результаты экспериментов представлены в табл. 1. Установлено, что гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидол обладают низкой токсичностью.

Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола на нарушения сердечного ритма, вызванные хлоридом кальция

Исследование проведено на 152 крысах. Исследуемые вещества вводили в хвостовую вену животных за 1 – 2 мин до введения хлорида кальция. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина изучали в дозах 13; 25 и 50 мг/кг; мексидол – 13; 50 и 75 мг/кг.

Проведенные опыты показали, что в контроле при введении раствора хлорида кальция (250 – 390 мг/кг) погибло 10 животных из 10. Гемисукцинат 2-этил-6-

метил-3-гидроксипиридина в дозах 25 и 50 мг/кг при введении до хлорида кальция повышал выживаемость животных от 50 до 100 % (табл. 2). Мексидол также в зависимости от дозы увеличивал выживаемость животных от 50 до 100 %. Однако дозы мексидола (50 и 75 мг/кг) были выше, чем у гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (табл. 3). У выживших животных не выявлены нарушения ЭКГ (рис. 1 и 2).

Таким образом, гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидол в условиях хлоридкальциевой модели аритмии проявляли антиаритмическую активность. При определении АИ исследуемых веществ установлено, что по величине АИ гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина превосходит мексидол, препарат сравнения лидокаин и не уступает верапамилу, что свидетельствует о широте терапевтического действия этого соединения (табл. 4).

Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола на нарушения сердечного ритма, вызванные аконитином

Опыты проведены на 147 животных. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина изучали в дозах 12,5; 18 и 25 мг/кг, мексидол – в дозах 15; 25 и 50 мг/кг. Показано, что в условиях аконитиновой модели аритмии гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в дозе 18 мг/кг обладает антиаритмической активностью и по величине АИ превосходит препараты сравнения лидокаин и новокаиномид (табл. 5, рис. 3). Мексидол не обладает антиаритмической активностью на модели аконитиновой аритмии, что согласуется с литературными данными [5].

Таким образом, проведенное исследование установило, что гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина проявляет высокую активность и на модели аконитиновой аритмии, что характерно для антиаритмиков I класса. Как известно, возникновение аритмии под влиянием аконитина связано с изменением функ-

Таблица 5. Антиаритмическая активность гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и мексидола на модели аконитиновой аритмии в сравнении с эталонными препаратами

Препарат	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	АИ, ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина	18,0(12,3 – 23,7)	320,0(301,2 ÷ 338,8)	17,8
Мексидол	–	350(332,5 ÷ 367,5)	–
Лидокаин [10]	7,8(5,6 – 10,8)	39,4	5,0
Новокаиномид [11]	41,0	110,0	2,7

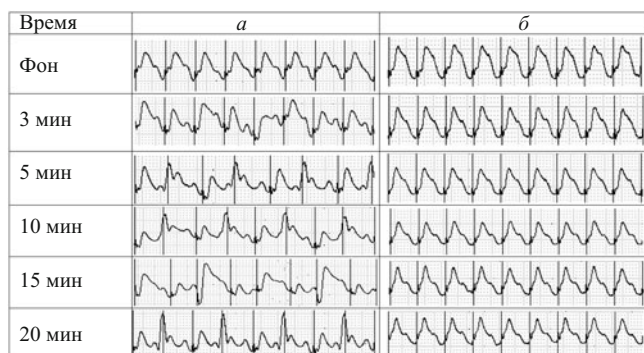


Рис. 3. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (18 мг/кг) на нарушения сердечного ритма, вызванные аконитином. а – аритмии, вызванные аконитином (40 мкг/кг). б – влияние аконитина на фоне действия соединения. Сверху вниз: фон, через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после введения аконитина.

ций быстрых натриевых каналов возбудимой мембраны и увеличением их проводимости. Специфическими блокаторами их являются тетродотоксин, а также лидокаин и его аналоги.

Следовательно, гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина проявляет выраженную антиаритмическую активность на 2 стандартных моделях аритмий (хлоридкальциевой и аконитиновой), имеет преимущество по широте терапевтического действия перед антиаритмическими препаратами I класса (лидокаин, новокаинамид) и не уступает препарату IV класса верапамилу [10, 11].

Следует отметить, что антиаритмическая активность гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сочетается с его способностью усиливать кровоснабжение мозга у крыс при его ишемическом поражении [6]. Известно, что расстройства сердечного ритма могут быть обусловлены также и нарушениями мозгового кровообращения [5, 12]. Можно допустить, что эта способность гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина играет положительную роль в реализации антиаритмического эффекта соединения.

ВЫВОДЫ

1. На модели аритмии, вызванной хлоридом кальция, гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (25 и 50 мг/кг) и мексидол (50 и 75 мг/кг) проявляют антиаритмическую активность. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина по АИ превосходит мексидол и препарат сравнения лидокаин и не уступает верапамилу.

2. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (18 мг/кг) оказывает антиаритмическое действие на модели аконитиновой аритмии и по АИ существенно превосходит препараты сравнения лидокаин и новокаинамид. Мексидол подобным действием не обладает.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963).
2. Т. А. Воронина, *Вестник РАМН*, № 9, 27 – 34 (2000).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
4. П. А. Галенко-Ярошевский, Н. В. Каверина, А. Г. Камкин и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 385 – 387.
5. П. А. Галенко-Ярошевский, Ю. Р. Шейх-заде, В. П. Михин, С. К. Богус, *Антиаритмические средства (фармакотерапевтические аспекты, методы поиска и доклинического изучения)*, Просвещение-Юг, Краснодар (2012), сс. 166, 171, 175 и 344.
6. Т. С. Ганьшина, А. А. Горбунов, А. В. Гнездилова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(8), 17 – 22 (2011).
7. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(10), 11 – 13 (2010).
8. А. А. Котляров, Л. Д. Смирнов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **67**(3), 14 – 17 (2004).
9. В. А. Крайнева, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, Приложение 1, 40 – 44 (2006).
10. И. Г. Нинидзе, А. И. Турилова, С. Ю. Бердяев и др., *Новый антиаритмический препарат боннекор*, Сб. трудов, Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов (ред.), Москва (1993), сс. 124 – 127.
11. Ю. И. Сырнева, *Фармакол. токсикол.*, **18**(4), 27 – 29 (1955).
12. М. Eckardt, L. Gerlach, F. L. Welter, *Eur. Neurol.*, **42**(4), 190 – 193 (1999).

Поступила 19.01.16

ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE HEMISUCCINATE IN COMPARISON TO MEXIDOL

A. I. Turilova, T. S. Gan'shina, N. I. Avdyunina, B. M. Pyatin, and R. S. Mirzoyan

Zakusov Institute of Pharmacology, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

Based on the results of experiments on nonlinear white awake rats it is established that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate and mexidol exhibit a pronounced antiarrhythmic (antifibrillatory) activity on the calcium chloride arrhythmia model. The maximum effect was observed for hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine. This substance, unlike mexidol, also showed high activity on the model of aconitine arrhythmia, which is typical of class I antiarrhythmics. Mexidol did not show this activity. Consequently, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate possesses a wider therapeutic spectrum than the well-known antiarrhythmic drugs of class I (lidocaine, procainamide) and is comparable in this respect with class IV drug verapamil.

Keywords: 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate; mexidol; aconitine induced arrhythmia; calcium chloride induced arrhythmia; acute toxicity; anti-arrhythmic drugs; rats.