

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛИАЛИНА

Р. Ю. Хисамутдинова, Н. Ж. Басченко, Ф. С. Зарудий, С. Ф. Габдрахманова, Н. С. Макара, Т. А. Сапожникова<sup>1</sup>

На хлоридкальциевой, аконитиновой, хлоридбариевой и строфантиновой моделях нарушений ритма сердца проведено сравнительное исследование антиаритмической активности и острой токсичности глиалина (комплекса аллапинина и глицирризиновой кислоты) и аллапинина. Показано, что глиалин наряду с выраженной антиаритмической активностью обладает более низкой токсичностью по сравнению с аллапинином.

**Ключевые слова:** аритмия, аллапинин, глицирризиновая кислота

### ВВЕДЕНИЕ

Аллапинин применяют в клинике в качестве противоаритмического средства при угрожающих жизни аритмиях [1]. Однако в ряде случаев у больных отмечаются побочные явления, которые ограничивают сферу применения препарата [4, 5]. Во избежание нежелательных явлений требуется уменьшение дозы препарата, что не позволяет проявить его преимущества перед существующими лекарственными средствами аналогичного типа действия. Другим недостатком аллапинина, как и многих фитопрепаратов, является его ограниченная доступность и дороговизна. Для решения этих проблем создана новая лекарственная форма аллапинина, названная глиалином. Новая форма является комплексом алкалоида лаппаконитина, действующего вещества препарата “аллапинин”, и глицирризиновой кислоты (ГК) — основного компонента корня солодки, безвредность, широкий спектр полезных свойств и доступность которой поможет решить перечисленные выше проблемы с аллапинином. Соотношение лаппаконитина с ГК по массе составило 1:4.

Целью настоящей работы явилось изучение противоаритмической активности глиалина при экспериментальных аритмиях, вызванных аконитином, кальция хлоридом, бария хлоридом и строфантином, а также изучение эффективности этого комплекса в сравнении с таковой аллапинина.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 122 белых беспородных крысах-самцах массой 160–200 г и морских свинках массой 250–300 г, наркотизированных уретаном, на мо-

делях хлоридкальциевой, аконитиновой, хлоридбариевой и строфантиновой аритмий [6].

Исследуемый комплекс вводили внутрь в дозах 0,5; 1; 1,5; 2,5; 7,5 и 10 мг/кг за 1 ч (аконитиновая, хлоридбариевая, строфантовая аритмии) и за 2 мин (хлоридкальциевая аритмия) до введения аритмогенов, а аллапинин в дозах 1 и 5 мг/кг. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении с помощью портативного одноканального ЭКГ аппарата Heart Mirror 1. Тяжесть нарушений ритма оценивали по выживаемости животных, продолжительности и характеру возникших аритмий. Параметры токсичности вычисляли по методу Миллера и Тейнтера [2]. Результаты исследования обрабатывали статистически, достоверность их определяли путем вычисления  $\chi^2$  по формуле Фишера и с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Хлоридкальциевая аритмия.* Внутривенное введение хлорида кальция (250 мг/кг, 10% раствор) в контроле сопровождалось гибелью всех животных от фибрилляции желудочков в течение  $58,2 \pm 4,3$  с наблюдения. Глиалин (1; 2,5 и 3 мг/кг) повышал выживаемость животных и предупреждал смертельную фибрилляцию желудочков на фоне нарушения сердечного ритма. Отмечено значительное уменьшение случаев гибели животных — в среднем до 66,6 % (1 мг/кг), 50% (2,5 мг/кг) и 33,3 % (3 мг/кг) против 100% в контроле. У выживших животных аритмия проявлялась короткими периодами групповой желудочковой экстрасистолии, редкого желудочкового ритма с последующим восстановлением нормального синусного ритма. Выраженный противоаритмический эффект у аллапинина наблюдался в дозе 3,2 мг/кг.

*Аконитиновая аритмия.* В контрольных опытах через  $1,6 \pm 0,4$  мин после внутривенного введения аконитина (50 мкг/кг) регистрировали нарушения ритма

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии № 1 (зав. — проф. Е. К. Алехин) Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3; лаборатория новых лекарственных средств (зав. — доц. Н. Ж. Басченко) Института органической химии УНЦ РАН, Уфа, 450054, проспект Октября, 71.

Таблица 1. Профилактическое антиаритмическое действие глиалина при применении внутрь на аконитиновой модели аритмий у наркотизированных крыс ( $n = 6$ )

Доза, мг/кг	Абсолютный антиаритмический эффект, %	Частичный антиаритмический эффект, %	Отсутствие антиаритмического эффекта, %	Выживаемость, %
0,5	16,6	33,3	50,1	50
1,0	33,3	33,3	33,3	83,3
1,5	50,0	50,0	—	100
2,0	100	—	—	100

**Примечание.** \* — полное восстановление синусного ритма за период действия аконитина, \*\* — подавление частоты эктопических сокращений на 50 %, удлиннение времени возникновения аритмии и укорочение длительности аритмии, \*\*\* — развитие типичной аконитиновой аритмии.

смешанного предсердно-желудочкового типа. Глиалин в дозе 1,5 мг/кг препятствовал развитию аритмий в 50 % случаев (табл. 1), в остальных 50% — увеличивал латентный период возникновения нарушений сердечного ритма до  $18,2 \pm 0,9$  мин ( $p < 0,001$ ), смягчая течение и характер аритмии по сравнению с контрольными животными. Глиалин в дозе 2 мг/кг предупреждал аконитиновую аритмию и гибель 100% животных. Противоаритмический эффект глиалина сохранялся в течение 20 ч. ED<sub>50</sub> глиалина — 1,8 мг/кг, аллапинина — 0,5 мг/кг.

**Хлоридбариевая аритмия.** Сразу же после внутривенного введения хлорида бария (20 мг/кг) у контрольных животных развивались нарушения ритма сердца в виде групповых желудочковых экстрасистол в сочетании с нарушением проводимости, трепетанием и фибрилляцией желудочков. Аритмия продолжалась  $18,6 \pm 2,6$  мин и в 80% случаев заканчивалась гибелью животных. Предварительное применение глиалина в дозе 1 мг/кг внутрь у 50 % животных предупреждало развитие хлоридбариевой аритмии. В 30 % случаев препарат удлиннял латентный период возникновения аритмии на  $16,3 \pm 2,2$  мин и на 60 – 70 % уменьшал частоту желудочковых экстрасистол. Показатель выживаемости составил 75 % (табл. 2).

**Строфантинная аритмия.** Глиалин в дозе 7,5 мг/кг внутрь в 70 % случаев предупреждал развитие аритмии, вызванной строфантином К (0,25 мг/кг). У остальных животных продолжительность жизни в

среднем составила  $125 \pm 2,4$  мин, гибель контрольных животных наступала в течение  $21,5 \pm 4,3$  мин в результате брадикардии, желудочковой экстрасистолии и фибрилляции сердца (табл. 3).

LD<sub>50</sub> исследуемого комплекса при введении внутрь составила 564 мг/кг, у аллапинина — 57,5 мг/кг. Широта терапевтического действия (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) глиалина на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях соответствовала 313,3 и 226, аллапинина — 115 и 18.

Аллапинин в эксперименте на различных лабораторных животных оказывает выраженное и продолжительное действие, проявляя высокую активность при наджелудочковых и желудочковых формах аритмий различного генеза [3]. Препарат предупреждает и купирует нарушения ритма сердца индуцированные аконитином, хлоридом кальция, хлоридом бария, строфантином, электрическим раздражением предсердий и желудочков, а также окклюзией коронарной артерии. Препарат может предотвратить смертельную фибрилляцию сердца, восстановить синусный ритм, обеспечить выживаемость животных [7]. Аллапинин особенно эффективен при различных формах желудочковых аритмий, пароксизмальной аритмии и при хронической монофокусной предсердной тахикардии [4]. Сравнительными исследованиями установлено, что аллапинин значительно превосходит применяемые в настоящее время многие антиаритмические средства по интенсивности оказываемого эффекта, продолжительности.

Таблица 2. Противоаритмическая активность глиалина и аллапинина (внутри) при аритмии сердца, вызванной бария хлоридом у крыс ( $n = 10$ )

Препарат	BaCl <sub>2</sub> , 20 мг/кг внутривенно			выживаемость, %
	количество животных с аритмией	погибших	противоаритмический эффект, %	
Контроль, H <sub>2</sub> O	10	8	—	20
Глиалин				
1 мг/кг	5	2	50	80
2 мг/кг	2	2	80	80
Аллапинин, 1 мг/кг	6	3	40	70

Таблица 3. Антиаритмическая активность глиалина и аллапинина на строфантинной модели аритмии сердца при применении внутрь (морские свинки,  $n = 10$ )

Препарат	Строфантин К, 0,5 мг/кг внутривенно		
	количество животных с аритмией	без аритмии	антиаритмический эффект, %
Контроль, H <sub>2</sub> O ( $n = 8$ )	8	—	—
Глиалин			
5 мг/кг	5	5	50
7,5 мг/кг	3	7	70
Аллапинин, 5 мг/кг	6	4	40

Однако аллапинин вызывает у значительного количества больных ряд отрицательных побочных действий: диплопию, тошноту, головокружение и др. Аллапинин имеет узкую широту терапевтического действия, вызывая в ряде случаев нарушения ритма сердечных сокращений. Несмотря на высокую антиаритмическую активность аллапинина, высокая токсичность не позволяет в клинике проявить его преимущества перед существующими препаратами аналогичного типа действия. Проведенные нами исследования показали, что комплекс лаппаконитина с ГК в соотношении 1:4 (глиалин) по антиаритмической активности не уступает аллапинину на моделях нарушения ритма, вызванных введением хлорида кальция, аконитина, хлорида бария и строфантина, обладает большей терапевтической широтой, превосходит аллапинин по скорости развития противоаритмического эффекта. Глиалин в 10 раз менее токсичен, чем аллапинин. По всей видимости, выявленное преимущество глиалина обусловлено наличием в его составе ГК. Присоединение ГК к активному компоненту аллапинина лаппаконитину позволит не только усилить антиаритмические свойства аллапинина, но и нивелировать отрицательные последствия его применения за счет увеличения широты терапевтического действия. Применение глиалина вместо аллапинина позволит снизить дозу дефицитного лаппаконитина в лекарственной форме примерно в 6 раз и сделает препарат более доступным и дешевым.

## ВЫВОДЫ

1. Глиалин (комплекс лаппаконитина с глицирризиновой кислотой) обладает выраженной антиаритмической активностью при аритмиях, вызванных хлоридом кальция, аконитином, хлоридом бария и строфантинном.

2. Присоединение к активному компоненту аллапинина лаппаконитину глицирризиновой кислоты понижает токсичность комплекса и тем самым увеличивает широту его терапевтического действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Ю. Бердяев, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 5 – 15 (1987).
2. М. Л. Бельский, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).
3. С. П. Голицын, *Межд. ж. мед. практики*, № 10, 56 – 64 (2000).
4. Ю. Н. Замотаев, Ю. А. Кремнев, Н. А. Гриненко, *Рус. мед. ж.*, **11(9)** (2003)
5. К. М. Кошумбаева, И. Н. Белокопит, М. Т. Туленов и др., *Кардиология*, **4**(2000).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, В. П. Фисенко (ред.), Москва (2000).
7. С. Ф. Соколов, Ф. Н. Джахангиров, *Кардиология*, **7**, 96 – 102 (2002).

Поступила 13.05.05

## SOME ASPECTS OF THE ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF GLIALIN

R. Y. Khisamutdinova, N. G. Baschenko, F. S. Zarudii, S. F. Gabdrakhmanova, N. S. Makara, T. A. Sapozhnikova

Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, 450000 Russia

Institute of Organic Chemistry, Ural Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Prospekt Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia

The antiarrhythmic activity of allapinine and glialin (a complex of allapinin and glycyrrhizic acid) was studied on models of arrhythmias induced in rats and guinea pigs by intravenous administration of calcium chloride, aconitine, barium chloride, and strophanthin. The antiarrhythmic activity of glialin is qualitatively analogous to that of allapinine. The advantage of glialin over allapinin is its low toxicity, which is due to the presence of glycyrrhizic acid.