

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛАГЛИЗИНА

А. О. Брызгалов, Е. Б. Волкова, Ю. А. Ганенко, М. П. Долгих, Н. А. Жукова, И. В. Сорокина, Т. Г. Толстикова¹

В опытах на крысах исследовали антиаритмическую активность комплекса аллапинина с глицирризиновой кислотой (алаглизин) на фоне хлоркальциевой (CaCl_2) и адреналиновой моделях аритмий при внутривенном введении. Установлено, что алаглизин является менее токсичным, чем аллапинин (LD_{50} соответственно 70 и 6 мг/кг). При парентеральном введении действующая доза основного вещества в комплексе в 12 раз меньше, чем у аллапинина. На модели хлоркальциевой аритмии установлен дозозависимый эффект алаглизина. Алаглизин, введенный до аритмогена в дозе 0,25 мг/кг, предотвращает развитие аритмии на обеих моделях, а в дозе 0,125 мг/кг — только CaCl_2 аритмии.

Ключевые слова: аллапинин, алаглизин, глицирризиновая кислота, адреналиновая аритмия, хлоркальциевая аритмия, крысы

ВВЕДЕНИЕ

Большинство используемых антиаритмических препаратов являются токсичными и проявляют кумулятивный эффект при длительном применении, что может привести к летальному исходу. В связи с этим перспективным подходом к этой проблеме, является снижение дозы действующего начала в препарате при сохранении его специфической активности. В соответствии с поставленной задачей получен стабильный молекулярный комплекс глицирризиновой кислоты (ГК) с лапаконитином, получивший название алаглизин (АЛГ). Действующим началом в данном комплексе является антиаритмический препарат аллапинин (АЛА), имеющий высокий терапевтический индекс [1] (табл. 1). Ранее показано, что эффект комплексообразования глицирризиновой кислотой с различными веществами позволяет снизить их дозу, сохраняя высокую активность [5 – 7].

Целью работы явилось подтверждение эффекта снижения дозы АЛА за счет его комплексообразования с глицирризиновой кислотой на двух моделях аритмии, а также установление минимальной дозы комплекса при внутривенном введении, при которой терапевтический эффект АЛА сохраняется.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 120 наркотизированных (тиопентал-натрий, 30 мг/кг внутривенно) половозрелых крысах-самцах массой 190 – 220 г. Животные были получены из вивария ИЦиГ СО РАН, все мани-

пуляции проводили в соответствии с правилами и принципами гуманного обращения с животными. Опыты проводили в одно время — с 9 до 12 ч. Животных разделяли на группы по 10 особей в каждой. Антиаритмическую активность АЛГ изучали при внутривенном введении агента в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг. Аритмию вызывали путем однократного введения в бедренную вену 10% раствора CaCl_2 в дозе 250 мг/кг или адреналина гидрохлорида (АГ) в дозе 0,3 мг/кг. Данные дозы CaCl_2 и АГ являются летальными для крыс в 100% случаях. Использовали 2 схемы эксперимента: введение АЛГ за 1 мин до введения аритмогена и на фоне развившейся аритмии.

Запись ЭКГ производили в течение 10 мин. ЭКГ регистрировали во втором стандартном отведении на приборе фирмы “LabLinc V” (model v75 – 11). Оценивали длительность интервалов RR, PQ, QRS, QT, зубца P; амплитуду зубцов P, T, R. Обработку данных вели программой Statistica 5.5, используя параметрический анализ Стьюдента. В качестве отклонения от среднего значения использовали среднюю статистическую ошибку.

Таблица 1. Данные фармакологических показателей для различных видов антиаритмических препаратов

Препарат	LD_{50} , мг/кг	ED_{50} , мг/кг		$(\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50})$ антиаритмический эффект	
		CaCl_2 аритмия	аконитиновая аритмия	на аконитиновой модели	на CaCl_2 модели
Аллапинин	6	0,29	0,3	20	20,7
Лидокаин	39,4	7,5	7,8	5,1	5,2
Этмозин	16,4	–	0,28	58,6	–

¹ Лаборатория фармакологических исследований (зав. — Т. Г. Толстикова) Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, 630090, пр. Лаврентьева, 9.

Таблица 2. Влияние алаглизина на параметры ЭКГ

Показатель	RR, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс	P, мс	P _{amp} , мВ	T _{amp} , мВ	R _{amp} , мВ
Исходная	188,42 ± 40,74	53,53 ± 8,01	25,52 ± 1,50	72,91 ± 7,43	22,86 ± 3,92	1,51 ± 0,14	2,07 ± 0,68	6,74 ± 1,41
Алаглизин, 0,25 мг/кг	200,52 ± 43,95	50,71 ± 6,81	28,67 ± 3,90	75,89 ± 6,99	19,22 ± 2,06	1,34 ± 0,20	2,14 ± 0,57	6,74 ± 1,46
Исходная	176,66 ± 13,15	47,07 ± 4,20	26,51 ± 2,64	70,10 ± 7,72	22,54 ± 4,34	1,42 ± 0,42	1,56 ± 0,57	7,17 ± 1,54
Алаглизин, 0,125 мг/кг	186,78 ± 20,05	50,70 ± 2,27	27,84 ± 4,26	71,09 ± 5,51	22,54 ± 2,56	1,45 ± 0,22	1,65 ± 0,37	6,66 ± 0,93

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при парентеральном введении ЛД₅₀ алаглизина составила 70 мг/кг, а ЛД₅₀ аллапинина — 6 мг/кг. Таким образом, токсичность алаглизина в 12 раз меньше, чем последнего.

В экспериментах на интактных крысах было изучено аритмогенное действие алаглизина. В табл. 2 приведены параметры ЭКГ крыс при действии алаглизина в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг. Как показывают данные таблицы, алаглизин практически не оказывает влияния на параметры ЭКГ. Наблюдается увеличение расстояния между зубцами RR по сравнению с контролем как в дозе 0,125 мг/кг, так и в дозе 0,25 мг/кг, что свидетельствует о легкой брадикардии (см. табл. 2).

При изучении антиаритмического действия АЛГ на моделях индуцированной аритмии установлено, что эффект комплекса зависит от природы вещества, вызывающего аритмию.

Быстрое внутривенное введение адреналина крысам в дозе 0,3 мг/кг приводит к развитию желудочковой экстрасистолии и моно- или мультифокальной желудочковой тахикардии. Аритмогенный эффект катехоламинов связывают, как известно, с увеличением проводимости медленных кальциевых каналов и возникновением эктопической пейсмекерной активности в предсердиях и желудочках. Нарушения сердечного ритма, если не заканчиваются фибрилляцией желудочков, длятся обычно 6 – 7 мин и приводят к летальному исходу. В течение этого времени у животных возникают нарушения ритма сердца двух типов. В одних случаях сразу же после введения АГ в высоких дозах возникает политопная экстрасистолия, сменяющаяся обычно желудочковой тахикардией и заканчивающаяся фибрилляцией желудочков. В других случаях желудочковая экстрасистолия возникает на фоне резкой брадикардии с атриовентрикулярной блокадой различных степеней, которая через 2 – 3 мин переходит в политопную экстрасистолию и желудочковую тахикардию. Брадикардия носит рефлекторный характер на вызванное АГ резкое повышение артериального давления [8].

На адреналовой модели аритмии при предварительном введении алаглизина в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг показатели ЭКГ в 50 и 100% случаев соответственно вернулись к норме. Введение агента в аналогичных дозах после воспроизведения АГ аритмии приводило к 100% летальному исходу (см. табл. 3). В ходе экспе-

римента нарушение ритма проходило по второй модели, описанной выше. В случае летального исхода у крыс на фоне резкой брадикардии наблюдалась атриовентрикулярная блокада. У выживших крыс АГ аритмия либо не развивалась, либо развитие аритмии шло по описанному пути, а затем в течение 1 или 2 мин показатели ЭКГ возвращались к норме. Данные, приведенные в табл. 4, показывают изменения параметров ЭКГ на модели адреналовой аритмии при предварительном однократном введении алаглизина в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг. В обоих случаях не происходит развитие аритмии, следовательно, обе дозы обладают антиаритмическим эффектом на данной модели аритмии (см. табл. 4). В случае дозы 0,125 мг/кг была установлена ЭД₅₀. Эта доза была подтверждена расчетным методом пробит-анализа по Личфильду – Уилкоксоу, используя дозы 0,06, 0,13 и 0,27 мг/кг в трех сериях экспериментов по 10 крыс в каждой группе. В данной дозе содержится 0,018 мг/кг лаппаконитина, что в 16 раз меньше терапевтической дозы аллапинина. Такое действие АЛГ на введение летальной дозы АГ возможно связано с действием алаглизина на адренорецепторы.

На CaCl₂ модели установлено, что предварительное (до аритмогена) введение алаглизина в дозе 0,25 мг/кг блокировало развитие аритмии у 41% животных, а в дозе 0,125 мг/кг — у 80% крыс (см. табл. 3). Алаглизин, введенный после аритмогена, в дозах 0,25 и 0,125 мг/кг, прекращал уже развившуюся аритмию у 50 и 20% животных соответственно.

При изучении антиаритмического действия алаглизина установлены изменения параметров ЭКГ крысы на модели CaCl₂ аритмии при предварительном введении алаглизина в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг (табл. 5). Высокие дозы хлорида кальция (свыше 250 мг/кг) вызывают летальные нарушения ритма сердца как в результате непосредственного воздействия на кардиомиоциты, обусловленного увеличением ионной проводимости

Таблица 3. Влияние алаглизина на выживаемость крыс (в %) при CaCl₂ и адреналиновой аритмиях

Алаглизин, мг/кг	Алаглизин + аритмоген		Аритмоген + алаглизин	
	CaCl ₂ (250 мг/кг)	Адреналин (0,3 мг/кг)	CaCl ₂ (250 мг/кг)	Адреналин (0,3 мг/кг)
0,125	80	50	50	0
0,25	41	100	20	0

Таблица 4. Параметры ЭКГ адrenaловой аритмии на фоне алаглизина

Показатель	RR, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс	P, мс	P _{amp} , мВ	T _{amp} , мВ	R _{amp} , мВ
Исходная	156,61 ± 16,21	43,01 ± 6,04	25,11 ± 5,41	59,41 ± 8,13	22,62 ± 5,53	1,01 ± 0,32	0,95 ± 0,22	5,53 ± 0,36
Алаглизин, 0,125 мг/кг	201,60 ± 37,94	49,22 ± 8,30	25,60 ± 1,27	70,60 ± 5,32	21,13 ± 2,05	1,05 ± 0,09	1,23 ± 0,40	5,94 ± 0,96
Адреналин	249,82 ± 86,05	49,05 ± 12,35	25,10 ± 53,84	72,34 ± 10,78	18,89 ± 1,00	1,05 ± 0,19	1,35 ± 0,21	6,87 ± 0,90
Восстановление	195,88 ± 41,63	49,22 ± 8,46	24,61 ± 3,08	76,07 ± 11,41	17,90 ± 1,15	0,99 ± 0,23	1,45 ± 0,19	6,55 ± 1,41
Исходная	172,21 ± 31,57	47,93 ± 4,52	25,06 ± 3,54	59,08 ± 11,56	22,27 ± 4,01	1,46 ± 0,32	1,37 ± 0,36	7,35 ± 1,27
Алаглизин, 0,25 мг/кг	182,56 ± 31,99	51,91 ± 3,41	26,25 ± 2,06	60,65 ± 9,74	19,69 ± 2,16	1,47 ± 0,35	1,53 ± 0,32	7,89 ± 1,61
Адреналин	213,18 ± 36,38	52,50 ± 4,06	26,05 ± 1,78	72,98 ± 9,45	22,07 ± 3,81	1,41 ± 0,42	1,64 ± 0,51	8,64 ± 2,06
Восстановление	205,23 ± 57,11	51,90 ± 3,75	27,04 ± 3,54	70,60 ± 7,76	23,26 ± 2,78	1,35 ± 0,36	1,79 ± 0,60	8,66 ± 2,55

мости мембраны, так и в связи с активацией симпатических влияний на миокард [8]. Внутривенное введение хлорида кальция бодрствующим крысам в виде 10% раствора в дозе 200–250 мг/кг вызывало нарушения сердечного ритма двух типов: у 80% животных уже на 1-й минуте происходила фибрилляция желудочков. У оставшихся 20% животных желудочковые экстрасистолы в сочетании с синусовой брадикардией и блоком АВ проведения сменялись появлением коротких периодов желудочковой тахикардии или спонтанно реверсирующей фибрилляцией желудочков. На основании данных этого исследования можно заключить, что АЛГ в дозе 0,125 мг/кг блокирует все симптомы сердечной хлоркальциевой аритмии, включая развитие синусной брадикардии и желудочковые экстрасистолы, более эффективно, чем в дозе 0,25 мг/кг. На основании представленных результатов можно сделать вывод о дозозависимом терапевтическом эффекте алаглизина: при введении алаглизина в дозе 0,125 мг/кг происходит неполное развитие хлоркальциевой аритмии. Только в 22% случаев наблюдалось развитие фибрилляции желудочков длительностью 4 с, а в остальных (78%) случаях развивалась аритмия с последующим восстановлением параметров ЭКГ до нормы через 5–10 мин. В отличие от предыдущего случая, введение CaCl₂ после введения алаглизина в дозе 0,25 мг/кг, фибрилляцию не вызывает, а параметры ЭКГ остаются практически без изменений в течение 10 мин, т.е. АЛГ сохраняет антиаритмические свойства АЛА, ранее описанные другими авторами

ми [2–4]. Как известно, аллапинин является эффективным антиаритмическим средством при различных формах желудочковых аритмий, пароксизмальной мерцательной аритмии и хронической монофокусной предсердной тахикардии. В данном случае мы видим полное сохранение фармакологических свойств АЛА в его комплексе с ГК.

ВЫВОДЫ

1. Подтвержден эффект комплексообразования: при снижении дозы действующего начала в 16 раз путем создания комплекса алаглизина терапевтический эффект аллапинина сохраняется.
2. На двух моделях аритмии показано, что введение комплекса в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг до аритмогена препятствует развитию аритмии как в случае хлоркальциевой, так и адrenaловой аритмии (ЛД₅₀ 125 мг/кг).
3. Введение комплекса в дозе 0,125 мг/кг после аритмогена препятствует развитию хлоркальциевой аритмии в 50% случаев и не оказывает влияния на развитие адrenaловой аритмии.
4. Эффективная доза алаглизина при парентеральном введении крысам составляет 0,125 мг/кг.

Работа поддержана программой Интеграция СО РАН № 146.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент РФ № 2180583 БИПМ, № 8, 148 (2002).

Таблица 5. Параметры ЭКГ хлоркальциевой аритмии на фоне алаглизина

Показатель	RR, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс	P, мс	P _{amp} , мВ	T _{amp} , мВ	R _{amp} , мВ
Исходная	151,5 ± 19,5	40,97 ± 1,63	24,26 ± 3,27	53,29 ± 6,24	15,31 ± 1,51	0,92 ± 0,13	1,01 ± 0,17	5,20 ± 0,70
Алаглизин, 0,125 мг/кг + CaCl ₂ , 250 мг/кг	162,64 ± 27,78	43,75 ± 5,07	24,66 ± 1,92	54,28 ± 4,13	14,71 ± 1,09	1,02 ± 0,04	0,95 ± 0,20	5,67 ± 0,51
Восстановление	152,31 ± 22,82	47,74 ± 6,55	26,05 ± 1,30	54,49 ± 5,81	19,08 ± 4,06	0,83 ± 0,27	1,0 ± 0,21	4,55 ± 0,20
Исходная	167,83 ± 9,45	44,00 ± 4,65	24,06 ± 3,25	62,05 ± 10,96	20,28 ± 1,51	1,06 ± 0,23	0,99 ± 0,35	5,48 ± 2,21
Алаглизин, 0,25 мг/кг + CaCl ₂ , 250 мг/кг	181,16 ± 14,12	48,72 ± 5,75	25,06 ± 2,57	62,65 ± 13,12	20,48 ± 2,59	1,15 ± 0,42	1,01 ± 0,29	5,22 ± 1,68
Восстановление	184,94 ± 14,80	48,32 ± 7,46	25,06 ± 1,30	58,86 ± 9,75	20,06 ± 3,02	1,11 ± 0,32	1,06 ± 0,29	5,47 ± 2,03

2. А. В. Певзнер, С. А. Бокалов, И. Ю. Ефремова и др., *Кардиология*, № 5, 19 – 24 (1995).
3. А. С. Сметнев, А. А. Гросу, Н. М. Шевченко, *Диагностика и лечение нарушений ритма сердца*, Кишинев (1990).
4. С. Ф. Соколов, Ф. Н. Джахангиров и др., *Кардиология*, № 7, 96 – 102 (2002).
5. Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц и др., *Химия в интересах устойчивого развития*, 5, 57 – 73 (1997).
6. Г. А. Толстикова, Ю. И. Муринов, Л. А. Балтина и др., *Хим.-фарм. ж.*, № 2, 29 – 31 (1991).
7. Г. А. Толстикова, Ю. И. Муринов, Л. А. Балтина и др., *Хим.-фарм. ж.*, № 3, 42 – 45 (1991).
8. В. П. Фисенко (ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).

Поступила 13.01.05

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF ALAGLYZIN

A. O. Bryzgalov, E. B. Volkova, Y. A. Ganenko, M. P. Dolgikh, N. A. Zhukova,
I. V. Sorokina, and T. G. Tolstikova

Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Lavrent'eva 9,
Novosibirsk, 630090 Russia

The activity of alaglyzin, a new drug based on a clathrate complex of allapinine (well-known antiarrhythmic) with glycyrrhizic acid (GA), was studied on the models of arrhythmia induced by intraperitoneal injections of calcium chloride (CaCl_2) and adrenaline (epinephrine) in rats. Alaglyzin is less toxic than allapinine (LD_{50} 70 and 6 mg/kg, respectively), and the effective dose of the parent compound in the complex form is also about 12 times lower than that in the reference drug. The experiments showed a dose dependent action of alaglyzin. Pretreatment of the experimental animals with alaglyzin in a dose of 0.25 mg/kg prevented from the arrhythmia development in both tests, while a dose of 0.125 mg/kg was effective only in the CaCl_2 test.