

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ КВАТЕРНИДИНА

И. Я. Моисеева, Д. С. Блинов, **Я. В. Костин**¹

В опытах на собаках установлено, что четвертичное аммониевое производное тримекаина кватернидин обладает выраженной антиаритмической активностью при нарушениях ритма, возникающих в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда. По активности и длительности противоаритмического эффекта при однократном внутривенном введении в изотоксических дозах он превосходит препараты сравнения тримекаин и хинидин.

Ключевые слова: кватернидин, аритмия, длительность действия

ВВЕДЕНИЕ

В результате исследований противоаритмической активности (ПАА) производных лидокаина, тримекаина, аймалина, орнида и других известных антиаритмиков показано, что привнесение дополнительного положительного заряда атому азота кардинально изменяет свойства противоаритмического средства (ПАС) [2, 3, 5, 7, 8].

В результате кватернизации увеличивается гидрофильность молекулы. По современным представлениям это повышает ее сродство к рецепторной “площадке” на мембране кардиомиоцита, что ведет к усилению специфической антиаритмической активности и увеличению продолжительности терапевтического действия лекарственного вещества [1, 5].

В связи с этим направленный синтез четвертичных производных классических антиаритмиков является одним из перспективных путей изыскания высокоэффективных ПАС.

Настоящее исследование посвящено изучению активности и продолжительности антиаритмического действия кватернидина — четвертичного аммониевого производного тримекаина — в сравнении со структурным предшественником (тримекаином) и хинидином на модели желудочковых нарушений ритма сердца, развивающихся в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аритмии воспроизводили на половозрелых собаках обоего пола массой 7 – 15 кг, наркотизированных этаминал-натрием (50 мг/кг внутривенно).

На первом этапе опыта в условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия) под контролем ЭКГ производили перевязку левой коронарной артерии [6]. Через 24 – 36 ч у животных развивалась стойкая политопная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) III-V градаций по В. Lown. Бодрствующим собакам изучаемые соединения вводили в изотоксических до-

зах в бедренную вену болюсом. Регистрацию ЭКГ проводили с помощью электрокардиографа ЭК6Т-02 (Россия), визуальное наблюдение вели по монитору осциллоскопа ОСИ-01 (Россия) во II стандартном отведении. Об эффективности судили по исчезновению аритмий, снижению частоты эктопической импульсации (ЧЭИ), продолжительности противоаритмической активности.

Проведены 4 опытные серии: тримекаин в дозе 15 мг/кг, хинидин в дозе 10 мг/кг и кватернидин в дозах 4 и 2 мг/кг. В эксперименте использовали четвертичное производное тримекаина кватернидин [субстанция N-(2,4,6-триметилфенилкарбонилметил)-N-аллилморфо-линий бромид] [4], разрешенный Фармкомитетом РФ к клиническому применению в качестве ПАС. В группе препаратов сравнения использовали хинидин (субстанция) и тримекаин (субстанция, Анжеро-Судженский химико-фармацевтический завод, Россия).

Все препараты готовили *ex tempore* путем растворения субстанции в 0,9 % растворе хлорида натрия и вводили внутривенно медленно в течение 1,5 – 2 мин в объеме 5 мл.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью купирования ЖЭ на вторые сутки после перевязки коронарной артерии десяти собакам первой серии вводили раствор тримекаина в дозе 10 мг/кг. Через 1 мин после болюса антиаритмика у 40 % животных восстанавливался синусовый ритм (таблица), в остальных наблюдениях отмечалось значительное снижение аритмической активности. В среднем спустя 3 – 5 мин частота эктопических сокращений в обеих опытных группах достигала исходных показателей.

Хинидин при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг устранял политопную ЖЭ и восстанавливал синусовый ритм в 71 % случаев (5 собак), см. таблицу.

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

Полный противоаритмический эффект развивался сразу же после инъекции и продолжался не более 21 мин. Частичное угнетение аритмогенеза, имевшее место у 2 животных (29 %), сохранялось 15 и 20 мин соответственно (рисунок).

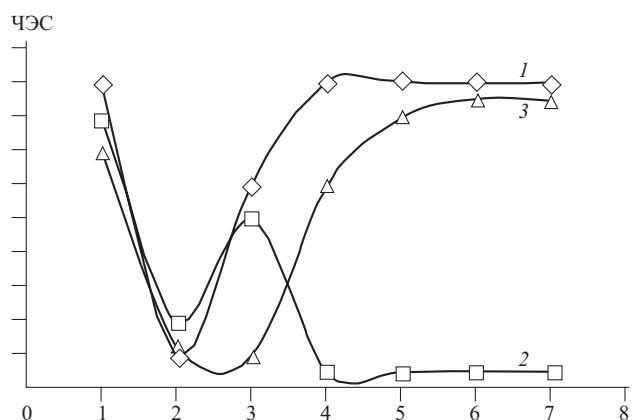
Кватернидин изучали в дозах 2 и 4 мг/кг. В первом случае (2 мг/кг) сразу же после введения зарегистрировано значительное угнетение эктопического автоматизма, что выражалось в уменьшении количества экстрасистол за 1 мин наблюдения, либо полное исчезновение аритмий. К 1–2-й минутам эксперимента частота эктопических сердечных сокращений у всех животных группы ($n = 10$) повышалась, не достигая, однако, исходных величин. А в среднем на 16 ± 4 минутах наблюдения у 6 собак (60 %) вновь восстанавливался синусовый ритм, у 4 подопытных животных (40 %) желудочковые аритмии приобретали характер единичных (см. таблицу). Продолжительность полного и частичного противоаритмического действия в группе составила 350–600 мин (см. рисунок).

При увеличении дозы кватернидина до 4 мг/кг также сохранялась двухфазность действия (рисунок), однако отмечалось усиление купирующей активности, выражавшееся в увеличении количества животных с полным противоаритмическим эффектом (см. таблицу). Продолжительность терапевтического действия при этом существенно не менялась, оставаясь столь же значительной.

При анализе полученных результатов можно заметить, что кватернизация третичного азота, введение его в циклическую структуру морфолина в молекуле кватернидина оказывает влияние на такие фармакологические характеристики препарата, как время наступления терапевтического эффекта, его силу и продолжительность.

Так, кватернидину присущ отсроченный во времени, двухфазный характер проявления активности, в отличие от структурного предшественника тримекаина и хинидина, начинающих действовать мгновенно.

Сравнение хинидина и кватернидина по силе антиаритмического купирующего эффекта показывает, что производимое обоими препаратами действие имеет одинаковую выраженность, причем, при увеличении



Динамика изменений частоты эктопических сокращений при желудочковой аритмии у собак в позднюю стадию инфаркта миокарда на фоне введения тримекаина 15 мг/кг (1), кватернидина 2,2 мг/кг (2) и хинидина 10 мг/кг (3).

По оси абсцисс — время наблюдения, мин: 1 — исходная ЧЭС, 2 — через минуту после введения соединений, 3, 4, 5, 6, 7 — через 10, 20, 40, 60 и 100 мин после введения испытуемых веществ; по оси ординат — частота эктопических сокращений (уд. в минуту), выраженная в % к исходной.

дозы кватернидина до 4 мг/кг доля полного подавления аритмий хотя и увеличивается, но достоверно не превосходит таковую у хинидина. В то же время имеется отчетливая тенденция к усилению активности по сравнению с тримекаином.

Что касается продолжительности антиаритмического эффекта, то многократное превосходство кватернидина по сравнению с тримекаином и хинидином несомненно.

ВЫВОДЫ

1. Кватернидин обладает выраженной противоаритмической активностью в отношении желудочковых аритмий, возникающих в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак.

2. Продолжительность противоаритмического действия четвертичного аммониевого производного тримекаина кватернидина в несколько раз превосходит таковую у структурного предшественника и хинидина.

Противоаритмическая активность кватернидина и препаратов сравнения в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак

Препарат, доза	n	Характер ритма до введения препарата		Время наступления ПАЭ, мин	Противоаритмический эффект, n (%)	
		ЧСС	ЧЭС		Полный	Частичный
Тримекаин 10 мг/кг	10	205 ± 9	160 ± 20	1	4(40)	6(60)
Хинидин 10 мг/кг	7	185 ± 13	148 ± 21	1	5(71)*	2(29)*
Кватернидин 2 мг/кг	10	191 ± 9	143 ± 24	16 ± 4**	6(60)*	4(40)*
Кватернидин 4 мг/кг	8	190 ± 20	130 ± 16	17 ± 4**	6(75)*	2(25)*

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений (уд. в минуту), ЧЭС — частота эктопических сокращений (уд. в минуту), ПАЭ — противоаритмический эффект. n — число животных в серии. Различия достоверны при сравнении с тримекаином при * — $p < 0,05$; с хинидином и тримекаином при ** — $p < 0,001$.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. К. Гренадер, *Антиаритмики — блокаторы ионных каналов. Механизмы действия и структура*, Пушино (1987).
2. Я. В. Костин, А. К. Филиппов, А. К. Гренадер и др., *Фармакол. и токсикол.*, **7**, 7 – 9 (1991).
3. С. А. Минина, Я. В. Костин, Е. М. Сергеева и др., *Хим. фарм. ж.*, **3**, 16 – 19 (1994).
4. Пат. 2105554 Россия. N-(2,4,6-триметилфенилкарбамоилметил)-N-аллилморфолиний бромид, проявляющее противоишемическое и антиаритмическое действие при ишемической болезни сердца и способ его получения, Л. Н. Серное, Я. В. Костин, И. Я. Костина и др., № 6, 5 (1998).
5. N. M. Al Rasheed, M. I. Al Sayed, H. H. Al Zuhair, et al., *Pharmacol. Res.*, **4**(43), 313 – 319 (2001).
6. A. S. Harris, *Circulation Res.*, **6**(1), 1318 – 1328 (1950).
7. H. R. Kaplan, Q. W. Barker, D. Dugan, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn et Ther.*, **1**(207), 28 – 43 (1974).
8. R. L. Katz, *Anesthesiol.*, **3**(25), 291 – 296 (1974).

Поступила 16.10.02

STUDY OF THE ANTIARRHYTHMOGENIC ACTION OF QUATERNIDINE AND THE EFFECT DURATION

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

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

The results of experiments on dogs showed that quaternidine, a quaternary ammonium derivative of trimecaine, produces a significant antiarrhythmogenic effect in cases of rhythm disorders in the late stage of a model myocardial infarction. For drugs administered in a single isotoxic dose, the therapeutic effect of quaternidine in animals with acute myocardial ischemia considerably exceeds the duration of action of lidocaine and trimecaine.