

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АФОБАЗОЛА И ДРУГИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕРКАПТОБЕНЗИМИДАЗОЛА

А. И. Турилова, Т. Я. Можеева¹

В опытах на бодрствующим крысам-самцам установлено, что афобазол и другие производные 2-меркаптобензимидазола оказывают антиаритмическое действие на модели аконитиновой аритмии, т.е. обладают свойствами блокаторов быстрых натриевых каналов. Афобазол по этой активности существенно превосходит препараты сравнения — лидокаин и новокаинамид. Антиаритмическая (антифибрилляторная) активность афобазола показана и на модели аритмии, вызванной высокими дозами хлорида кальция. По антифибрилляторной активности препарат в 1,5 раза превосходит лидокаин, но уступает верапамилу. Выявлено преимущество афобазола перед известными антиаритмическими препаратами I и IV классов (лидокаин, новокаинамид, этмозин, верапамил) по широте терапевтического действия.

Ключевые слова: афобазол, производные 2-меркаптобензимидазола, аритмии, вызванные аконитином и высокими дозами хлорида кальция, антиаритмические средства

ВВЕДЕНИЕ

Разработанный в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН селективный анксиолитик афобазол в опытах *in vivo* и *in vitro* проявляет выраженную нейропротекторную активность. Это показано на модели локальной перманентной ишемии, вызванной перевязкой средней мозговой артерии, [3] окклюзии дистальной ветви этой артерии [14], а также на культуре нейронов гиппокампа при оксидативном стрессе, вызванном перекисью водорода и воздействием глутамата [8]. Афобазол в значительно большей степени, чем у интактных крыс, усиливает кровоснабжение мозга в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга [15]. Выявлена также способность препарата уменьшать частоту возникновения фибрилляций желудочков во время 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у крыс [17].

В соответствии с этим и учитывая полученные ранее данные об антиаритмической активности других производных 2-меркаптобензимидазола [18], представлялось важным изучить антиаритмические свойства афобазола, так как по химической структуре он также относится к этому ряду соединений.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния афобазола на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях нарушений ритма сердца в сравнении с другими производными 2-меркаптобензимидазола и эталонными препаратами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на белых нелинейных бодрствующих крысах-самцах массой 180 – 200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария [9]. Аконитина-гидрохлорид вводили внутривенно в дозах

30 – 40 мкг/кг. 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 вызывала нарушения ритма средней тяжести (политопная экстрасистолия). Афобазол вводили внутривенно профилактически за 1 – 2 мин до введения аконитина в дозах 0,2, 0,4 и 0,8 мг/кг. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после введения аконитина. Критерием положительного эффекта препарата было отсутствие аритмии. Эффективную дозу ЭД₅₀ и доверительные границы вычисляли по методу Миллера и Тейнтера при уровне вероятности $p = 0,05$ [4]. О терапевтической широте препарата судили по величине антиаритмического индекса (АИ), представляющего собой отношение летальной дозы ЛД₅₀ к эффективной ЭД₅₀.

Аритмию, вызванную высокими дозами хлорида кальция (250 – 350 мг/кг), получали при внутривенном введении хлорида кальция в виде 10 % раствора [9]. Через 1 – 2 мин после введения возникает фибрилляция желудочков сердца. Типичный ход эксперимента состоял в том, что в начале опыта подбирали дозу 10 % раствора хлорида кальция, вызывающую летальную фибрилляцию желудочков. Исследуемые соединения вводили за 1 – 2 мин до введения хлорида кальция. Афобазол изучали в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении каждые 5 мин. Антиаритмический эффект оценивали по уменьшению количества случаев летальной фибрилляции желудочков сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние афобазола и других производных 2-меркаптобензимидазола на нарушения сердечного ритма, вызванные аконитином

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

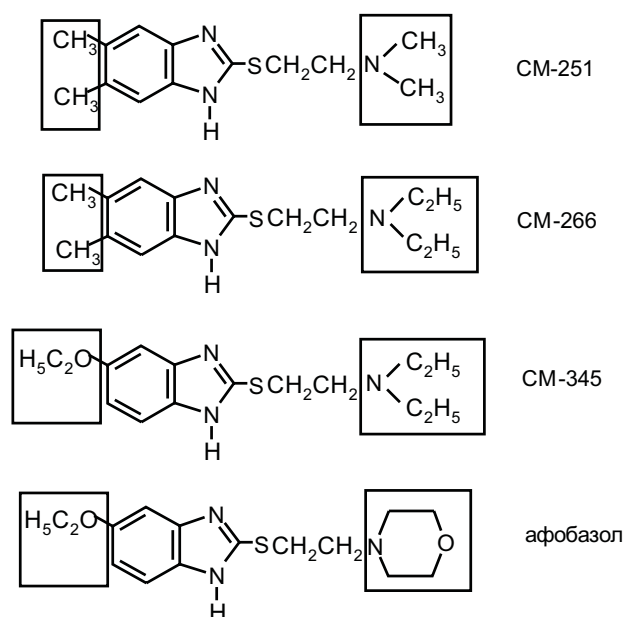


Рис. 1. Структурные формулы исследованных соединений (представлены в виде оснований).

Изучение антиаритмической активности афобазола (дигидрохлорид 2-(2-морфолиноэтил)тио-5-этоксibenзимидазол) и соединений SM-251 (дигидрохлорид 2-[2-(диметиламино)этил]тио-5,6-диметилбензимидазол), SM-266 (дигидрохлорид 2-[2-(диэтиламино)этил]тио-5,6-диметилбензимидазол), SM-345 (дигидрохлорид 2-[2-(диэтиламино)этил]тио-5-этоксibenзимидазол) (рис. 1) на модели аконитиновой аритмии показало, что все указанные соединения обладают выраженной антиаритмической активностью. Они значительно превосходят по активности эталонные препараты этого класса: лидокаин [12] и новокаинамид [11], но уступают одному из самых активных антиаритмических препаратов этмозину [6] (табл. 1). Так, афобазол проявляет антиаритмическую активность в дозах 0,2; 0,4 и 0,8 мг/кг, а ЭД₅₀ афобазола составляет 0,52 мг/кг (табл. 1). Рис. 2 иллюстрирует один из типичных опытов этой серии экспериментов. В левой части рис. 2 (а) представлены изменения ЭКГ, вызванные аконитином (40 мкг/кг, в вену). Как видно

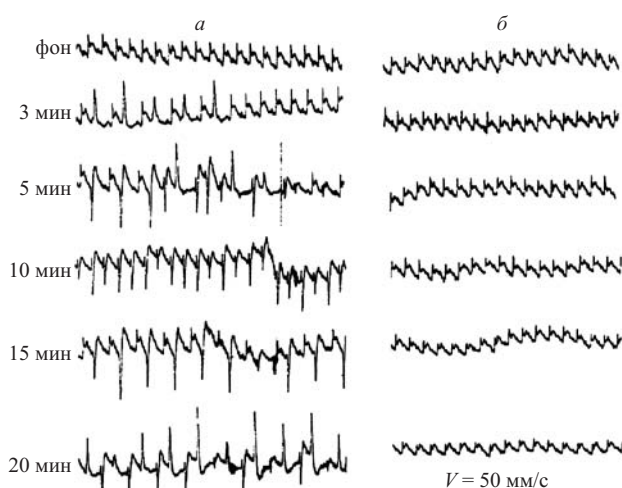


Рис. 2. Влияние афобазола на нарушения сердечного ритма, вызванные аконитином.

а — аритмии, вызванные аконитином (40 мкг/кг).
 б — влияние аконитина на фоне афобазола (0,4 мг/кг).
 Сверху вниз: фон, через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после введения аконитина.

из рисунка аритмия развивается через 3 мин после его введения. Афобазол в дозе 0,4 мг/кг, введенный профилактически за 1 – 2 мин до аконитина, предотвращает развитие аритмии.

Все исследуемые соединения, являясь производными 2-меркаптобензимидазола, отличаются друг от друга либо заместителями в бензольном кольце бензимидазольной системы, либо строением аминной компоненты в аминокильной цепочке при атоме серы. Анализируя строение молекулы изучаемых препаратов и активность, можно отметить, что как замена диметиламинного фрагмента (SM-251) на диэтиламинный (SM-266) в боковой цепочке, так и замена двух метильных групп (SM-266) в ядре на этокси группу (SM-345) вызывает лишь незначительные изменения в антиаритмической активности (табл. 1). Однако наличие в молекуле афобазола в боковой цепочке остатка насыщенного гетероцикла морфолина приводит к резкому увеличению антиаритмического действия и снижению токсичности. Таким образом, афобазол по эффективности значительно превосходит SM-345, SM-266 и SM-251.

Таблица 1. Антиаритмическая активность афобазола и других производных 2-меркаптобензимидазола на аконитиновой модели аритмии в сравнении с эталонными препаратами

Препарат, соединение	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	Антиаритмический индекс, ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
Афобазол	0,52 (0,35 – 0,68)	201,9 (177,6 – 229,6)	388
SM-345 (брадизол)	1,2 (0,9 – 1,5)	31,5 (31,4 – 31,6)	26
SM-251	1,4 (1,1 – 1,7)	104,0 (81,8 – 126,2)	74
SM-266	1,5 (1,1 – 1,9)	38 (33,9 – 42,0)	25
Лидокаин	7,8 (5,6 – 10,8)	39,4	5
Новокаинамид	41,0	110,0	2,7
Этмозин	0,28 (0,17 – 0,38)	16,4 (14,96 – 17,84)	58

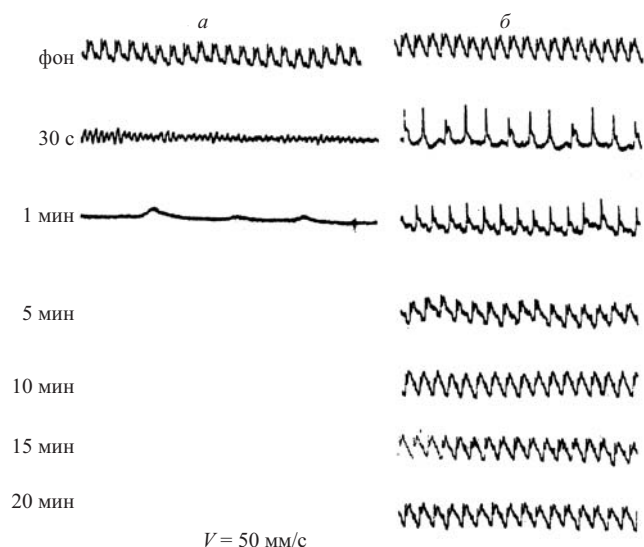


Рис. 3. Влияние афобазола на фибрилляцию желудочков сердца, вызванную высокими дозами хлорида кальция.

а — фибрилляция, вызванная хлоридом кальция (300 мг/кг, внутривенно). *б* — влияние хлорида кальция на фоне афобазола (5 мг/кг, внутривенно). Сверху вниз: фон, через 30 с, 1,5, 10, 15 и 20 мин после введения хлорида кальция.

Ранее при изучении острой токсичности афобазола [7] и других производных 2-меркаптобензимидазола [18] мы установили, что токсичность афобазола значительно ниже, чем у других производных 2-меркаптобензимидазола и препаратов сравнения (табл. 1).

Далее оценивали антиаритмический индекс ($ЛД_{50}/ЭД_{50}$) исследованных препаратов на этой модели. Оказалось, что афобазол, СМ-345 (брадизол), СМ-251, СМ-266 имеют высокий антиаритмический индекс и по этому показателю значительно превосходят эталонные препараты I класса: лидокаин, новокаиамид, этмозин (табл. 1).

Как известно, механизм возникновения аритмии под влиянием аконитина связан с изменением свойств быстрых натриевых каналов возбудимой мембраны и увеличением их проводимости. Специфическим блокаторм быстрых натриевых токов является тетродотоксин, а также лидокаин и его аналоги [19, 21]. Соединения, проявляющие высокую активность на модели аконитиновой аритмии, относят к I классу антиаритмических средств [9].

Таким образом, на основании приведенных экспериментов можно полагать, что афобазол и перечисленные выше производные 2-меркаптобензимидазола мо-

гут быть отнесены к I классу антиаритмических средств по классификации Vaughan Williams [23].

В связи с полученными данными, свидетельствующими о высокой активности афобазола на модели аконитиновой аритмии, следующая серия опытов была посвящена изучению антиаритмической активности препарата на модели хлоридкальциевой аритмии.

Влияние афобазола на нарушения сердечного ритма, вызванные высокими дозами хлорида кальция

Антиаритмическую активность афобазола определяли по его способности предупреждать гибель животных от фибрилляции желудочков сердца. Препарат изучали в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг при внутривенном введении. В контрольных опытах подбирали минимальную дозу хлорида кальция, вызывающую 100 % гибель животных (рис. 3, *а*). Афобазол в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении за 1–2 мин до хлорида кальция предупреждал развитие аритмии и гибель животного от фибрилляции желудочков (рис. 3, *б*). Результаты этой серии опытов представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, $ЭД_{50}$ афобазола составляет 5,6 (4,23 ÷ 6,97) мг/кг. Афобазол на этой модели превосходит лидокаин в 1,5 раза, но уступает по эффективности верапамилу. Однако токсичность афобазола значительно ниже, чем у верапамила и лидокаина [12]. Следовательно, афобазол имеет большую широту терапевтического действия по сравнению с эталонными препаратами (табл. 2).

Механизм аритмогенного действия хлорида кальция окончательно не установлен. Полагают, что нарушения ритма сердца, вызываемые высокими дозами хлорида кальция, обусловлены как его прямым воздействием на увеличение проводимости медленных кальциевых каналов [20, 22], а также быстрых натриевых каналов, так и опосредованным действием, связанным с активацией симпатических влияний на миокард [5]. Защитное действие на данной модели аритмий проявляют соединения, относящиеся к I и IV классам антиаритмических препаратов [5, 9].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить, что афобазол обладает свойствами блокаторов быстрых натриевых каналов, что характерно для антиаритмиков I класса и проявляет антиаритмическую (антифибрилляторную) активность на модели хлоридкальциевой аритмии. Такое сочетание противоаритмического действия препарата имеет важное значение для его применения как в неврологической, так и кардиологической практике. Результаты исследования согласуются с ранее получен-

Таблица 2. Антиаритмическая активность афобазола на модели хлоридкальциевой аритмии в сравнении с эталонными препаратами

Препарат	$ЭД_{50}$, мг/кг	$ЛД_{50}$, мг/кг	Антиаритмический индекс, $ЛД_{50}/ЭД_{50}$
Афобазол	5,6 (4,23 – 6,97)	201,9 (177,6 – 229,6)	36
Лидокаин	8,5 (8,16 – 8,81)	39,4	4,6
Верапамил	1,1 (0,034 – 1,166)	17,0	15

ными данными о способности препарата оказывать нейропротекторное действие [3, 8, 14, 15] и уменьшать частоту возникновения фибрилляций желудочков, вызванных окклюзией коронарных артерий [17]. Следует выяснить, что лежит в основе антиаритмического действия афобазола. Известно, что афобазол вступает во взаимодействие с сигма (σ_1) и мелатониновыми (MT_3) рецепторами [13], оказывает влияние на ГАМК-рецепторный комплекс [7, 10], на содержание нейротрофинов BDNF и NGF и стресс-белка HSP70 в центральной нервной системе [1, 2]. Имеется ли связь между указанными выше механизмами и антиаритмическим действием афобазола?

ВЫВОДЫ

1. Афобазол оказывает антиаритмическое действие на модели аконитиновой аритмии, т.е. обладает свойствами блокаторов быстрых натриевых каналов и по активности существенно превосходит препараты сравнения — лидокаин и новокаиамид.

2. Антиаритмическая активность афобазола установлена на модели аритмии, вызванной высокими дозами хлорида кальция. По антифибрилляторной активности препарат в 1,5 раза превосходит лидокаин, но уступает верапамилу.

3. По широте терапевтического действия афобазол превосходит антиаритмические препараты I и IV классов: лидокаин, новокаиамид, этмозин, верапамил.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Антипова, Д. С. Сапожникова, Л. Ю. Бахтина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 12 – 14 (2009).
2. Т. А. Антипова, И. О. Логвинов, И. Н. Курдюмов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 29 – 32 (2009).
3. М. Г. Баласанян, *Мед. наука Армении*, **42**(3), 25 – 30 (2002).

4. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963), сс. 72 – 80.
5. С. Ю. Бердяев, *Фармакол. и токсикол.*, **50**(4), 5 – 14 (1987).
6. С. Ю. Бердяев, А. И. Турилова, З. П. Сенова и др., *Боннекор*, Н. В. Каверина и Г. Г. Чичканов (ред.), 118 – 124 (1993).
7. Т. С. Ганьшина, И. Н. Курдюмов, А. И. Турилова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(6), 18 – 21 (2009).
8. Т. А. Зенина, И. В. Гавриш, Д. С. Мелкумян, Т. С. Середенин, *Бюлл. экспер. биол.*, **40**(8), 161 – 163 (2005).
9. Н. В. Каверина, С. Ю. Бердяев, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005), сс. 424 – 425.
10. И. Н. Курдюмов, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Москва (2009).
11. И. Г. Нинидзе, А. И. Турилова, С. Ю. Бердяев. *Боннекор*, Н. В. Каверина и Г. Г. Чичканов (ред.), 124 – 127 (1993).
12. Н. Ш. Палиани-Кацитадзе, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (1994).
13. С. Б. Середенин, М. В. Воронин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 11 (2009).
14. С. Б. Середенин, О. В. Поварова, О. С. Медведев и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(4), 3 – 5 (2006).
15. И. В. Силкина, В. В. Александрин, Т. С. Ганьшина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(5), 9 – 12 (2004).
16. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
17. И. Б. Цорин, И. П. Палка, Г. Г. Чичканов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 41 – 45 (2009).
18. Г. Г. Чичканов, И. Б. Цорин, Г. Ю. Кирсанова и др. *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(5), 35 – 39 (1997).
19. И. А. Юрвичус, Л. В. Розенштраух, *Кардиол.*, **20**(8), 61 – 64 (1980).
20. E. Carmeliet and T. Saikawa, *Circulat. Res.*, **50**, 257 – 272 (1982).
21. J. Dudel, K. Peper, R. Rudel, et al., *Pflugers Arch. ges Physiol.*, **295**, 231 – 236 (1967).
22. A. Fleckenstein, H. Titthardt, B. Fleckenstein, et al., *Pflugers Arch. ges Physiol.*, **307**, 25 – 32 (1969).
23. E. M. Vaughan Willians, *Pharmacology of Antiarrhythmic Agents*, Ed. L. Szekeres, Oxford, 125 – 150 (1981).

Поступила 02.04.10

ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF AFOBAZOLE AND OTHER 2-MERCAPTOBENSIMIDAZOLE DERIVATIVES

A. I. Turilova and T. Y. Mozhaeva

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

Experiments on conscious male rats have shown that, under conditions of the aconitine-induced arrhythmia model, afobazole and other 2-mercaptobensimidazole derivatives exhibit antiarrhythmic effect, i.e. possess properties of rapid Na⁺ channel antagonists. The effect of afobazole under these conditions was significantly more pronounced than that of the reference drugs lidocaine and procainamide. The antiarrhythmic (antifibrillatory) effect of afobazole was also detected under the conditions of arrhythmia caused by high doses of calcium chloride. This drug was 1.5 times more effective in its antifibrillatory action than lidocaine, but it was less effective than verapamil. It has been also found that afobazole possesses a wider therapeutic spectrum than the well-known antiarrhythmic drugs of class I and IV (lidocaine, procainamide, ethmosine and verapamil).

Key words: Afobazol, 2-mercaptoimidazole derivatives, arrhythmias, caused by aconitine and high doses of calcium chloride, antiarrhythmic drugs