

Сравнительное изучение антиаритмической активности лаппаконитина гидробромида и соединения ЛМГ-124 на модели аконитиновой аритмии

Столярук В.Н.¹, Цорин И.Б.¹, Вититнова М.Б.¹, Никифорова Т.Д.¹,
Муринов Ю.И.², Юнусов М.С.², Крыжановский С.А.¹

¹ – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

² – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уфимский Институт химии Российской академии наук (УФИХ РАН), г. Уфа

Резюме. На двух моделях нарушений ритма сердца, вызванных аконитином, проведено сравнительное изучение антиаритмической и противofибрилляторной активности эталонного препарата лаппаконитина гидробромида и соединения ЛМГ-124. Показано, что оба соединения обладают антиаритмическим действием. Вместе с тем, соединение ЛМГ-124 реализует своё антиаритмическое действие в существенно меньшей дозе. При этом соединение ЛМГ-124 проявляет выраженную противofибрилляторную активность, в отличие от эталонного препарата лаппаконитина гидробромида, который в изученной дозе подобной активностью не обладает.

Ключевые слова: аконитин, лаппаконитина гидробромид, ЛМГ-124, аритмия, фибрилляция

The antiarrhythmic activity comparative study of Lappaconitine hydrobromide and LMG-124 on the model of aconitine arrhythmia

Stolyaruk V.N.¹, Tsorin I.B.¹, Vititnova M.B.¹, Nikiforova T.D.¹, Murinov Yu.I.², Yunusov M.S.², Kryzhanovskii S.A.¹

¹ – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² – FSBI «Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences» (UIC RAS)

Resume. Two models of the aconitin-induced cardiac arrhythmias were used to compare the antiarrhythmic and antifibrillatory activity of the reference drug Lappaconitine hydrobromide and the LMG-124 compound. It is shown that both compounds have antiarrhythmic action. At the same time, the compound LMG-124 realizes its antiarrhythmic effect in a significantly lower dose. In this case, the compound LMG-124 shows a pronounced antifibrillatory activity, in contrast to the reference drug Lappaconitine hydrobromide, which in the studied dose does not exhibit similar activity.

Keywords: aconitine, Lappaconitine hydrobromide, LMG-124, arrhythmia, fibrillation

Автор, ответственный за переписку:

Крыжановский Сергей Александрович – д.м.н., заведующий лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7 (495) 601-21-85; e-mail: SAK-538@yandex.ru

Введение

Уже более 30 лет для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма в отечественной кардиологии используется антиаритмик IC класса (по классификации Vaughan Williams) лаппаконитина гидробромид (аллапинин) – бромистоводородная соль алкалоида лаппаконитина с сопутствующими алкалоидами, получаемая из растительного сырья. Лаппаконитина гидробромид обладает широким спектром антиаритмической активности, что позволяет применять его для профилактики и лечения различных наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма [1–3], в том числе и у пациентов с ИБС [4, 5], за исключением случаев, когда желудочковые тахиаритмии сочетаются с наличием органических поражений сердца и при сердечной недостаточности (общее противопоказание для антиаритмиков I класса [6]).

Вместе с тем, клиническая эффективность применения лаппаконитина гидробромида представляется неоднозначной – его антиаритмическое действие, по

разным оценкам, реализуется у 21–78% пациентов [4, 7]. Не менее важно и то, что при применении препарата достаточно высок риск развития как кардиальных (тахикардия, усиление экстрасистолии и др.), так и внекардиальных (головокружение, головная боль, диплопия, кожный зуд, диспепсические явления и др.) побочных эффектов, которые, согласно данным Соколова С.Ф., развиваются у 31,2% больных, при этом в 22,4% случаев не позволяют достичь терапевтической дозы [1].

В связи с этим не ослабевает интерес к поиску новых, близких к лаппаконитину гидробромиду и/или содержащих его комбинированных соединений, которые, как минимум, не уступают ему по эффективности антиаритмического действия и при этом активны в меньших дозировках.

Целью исследования явилось сравнительное изучение антиаритмической активности лаппаконитина гидробромида и нового оригинального лекарственного препарата ЛМГ-124 на модели аконитиновой аритмии, патогномоничной для антиаритмических средств I класса, по классификации Vaughan Williams.

Методы

Животные. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», которые имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животные содержались в стандартных условиях вивария при контролируемом освещении (12 ч – свет/12 ч – темнота), с принудительной 16-кратной в час вентиляции, постоянной температуре (21–23°C) и относительной влажности воздуха 40–70%, на подстилке из простерилизованных древесных стружек в течение 10 сут до начала тестирования. Животные имели свободный доступ к воде и корму и получали стандартный (ГОСТ Р50258-92) брикетированный корм ПК-120-1 (ООО Лабораторснаб, РФ). Условия содержания животных соответствовали приказу МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016 г. и этическим нормам, изложенным в Правилах лабораторной практики (GLP) Хельсинкской декларации (2000). Работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур (СОП), принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123.

Экспериментальные модели:

1. В качестве экспериментальной модели была использована модель аконитиновой аритмии у крыс, которая воспроизводилась в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8] и принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» СОП. Животные были рандомизированы на 7 групп: 1-я ($n = 13$) — контроль, 2-я ($n = 6$) — получала лаптаконитина гидробромид (0,5 мг/кг, в/в), 3-я ($n = 6$) — лаптаконитина гидробромид (0,25 мг/кг, в/в), 4-я ($n = 6$) — лаптаконитина гидробромид (0,125 мг/кг, в/в), 5-я ($n = 6$) — ЛМГ-124 (0,5 мг/кг, в/в), 6-я ($n = 6$) — ЛМГ-124 (0,25 мг/кг, в/в), а 7-я ($n = 6$) — ЛМГ-124 (0,125 мг/кг, в/в).

Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг, в/б) фиксировали в положении на спине на подогреваемом операционном столике. Катетеризировали левую бедренную вену для введения аконитина и изучаемых соединений. Перед началом эксперимента у животных регистрировали ЭКГ (стандартные отведения, калибровочный сигнал 20 мВ, скорость записи 50 мм/с, продолжительность записи 60 с). В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр 8/В» (Россия). Затем подбирали дозу аконитина ($n = 15$, в/в, болюсом),

которая во всех экспериментах в пределах 1–2 мин после окончания его введения вызывает политопную предсердно-желудочковую экстрасистолию; величина подобранной дозы — 30 мкг/кг. После подбора дозы аконитина, во всех сериях экспериментов изучаемые соединения вводили в/в (в 0,2–0,3 мл апиrogenной воды для инъекций) за 2 мин до введения аконитина. Непрерывную регистрацию ЭКГ начинали за 2 мин до начала введения аконитина или исследуемых соединений и продолжали в течение 20 мин от момента окончания в/в введения аконитина.

В каждой экспериментальной группе подсчитывали количество животных, у которых возникала политопная экстрасистолия (ПЭС), и количество крыс с нарушениями ритма сердца (ПЭС + бигемения). Оценивали время возникновения нарушений ритма и на основе этого показателя проводили балльное шкалирование антиаритмической активности веществ: аритмии возникали в первые 5 мин после введения аконитина гидрохлорида в подобранной дозе — 0 баллов; нарушения ритма появлялись с 6-й по 10-ю минуту — 1 балл; аритмии возникали с 11-й по 15-ю минуту — 2 балла; нарушения ритма возникали с 16-й по 20-ю минуту наблюдения — 3 балла; аритмии не возникали в течение всего периода наблюдения (20 мин) — 4 балла.

Статистика. Статистическую обработку данных, измеренных в бинарной шкале, проводили с помощью метода точной вероятности Фишера с учётом множественности сравнений. Результаты, полученные с использованием балльного шкалирования, обрабатывали с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Крускалу-Уоллесу с дальнейшим анализом методом множественных сравнений по Данну. Результаты представлены в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёт ЕД50 выполнен по методу Финни.

2. В качестве экспериментальной модели была использована модель фибрилляции желудочков, вызванная аконитином у крыс, которая воспроизводилась в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8] и принятыми в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» СОП. Животные были рандомизированы на 5 групп: 1-я ($n = 9$) — контроль, 2-я ($n = 6$) — получала лаптаконитина гидробромид (0,5 мг/кг, в/в), 3-я ($n = 6$) — ЛМГ-124 (0,5 мг/кг, в/в), 4-я ($n = 6$) — ЛМГ-124 (0,375 мг/кг, в/в), а 5-я ($n = 6$) — ЛМГ-124 (0,25 мг/кг, в/в).

Исследования проводили, как и в предыдущем случае, за исключением того, что подбирали дозу аконитина ($n = 12$, в/в, болюсом), которая во всех экспериментах в пределах 1–2 мин после окончания его введения вызывает фибрилляцию желудочков сердца; величина подобранной дозы — 150 мкг/кг.

Для оценки противофибрилляторного действия в каждой экспериментальной группе животных подсчитывали количество крыс, у которых аконитина гидрохлорид в подобранной дозе (150 мкг/кг) вызывал фибрилляцию желудочков сердца (ФЖ).

Статистика. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью метода точной вероятности Фишера с учётом множественности сравнений. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Изучаемое соединение ЛМГ-124, а также лаппаконитина гидробромид и аконитина гидрохлорид получены в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Уфимский Институт химии Российской академии наук (УФИХ РАН).

Результаты и обсуждение

Результаты оценки антиаритмической активности соединения ЛМГ-124 и эталонного препарата лаппаконитина гидробромид на модели аконитиновой аритмии приведены в табл. 1. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что соединение ЛМГ-124 в дозах 0,5 и 0,25 мг/кг обладало выраженным антиаритмическим действием (табл. 1.). Так, если в контрольной серии опытов политопная экстрасистолия после введения аконитина гидрохлорида возникала у всех 13 животных, то у крыс, получавших изучаемое соединение в дозах 0,5 и 0,25 мг/кг, подобные нару-

шения ритма сердца отсутствовали ($n = 6, p \leq 0,001$). В группе животных, получавших соединение ЛМГ-124 в дозе 0,25 мг/кг, у одной крысы возникла бигемения. В дозе 0,125 мг/кг изучаемое вещество не влияло на частоту возникновения нарушений ритма сердца.

Оценка антиаритмической активности с помощью балльного шкалирования подтвердила статистически значимый антиаритмический эффект изучаемого соединения в указанных выше дозах (табл. 1).

Эталонный препарат лаппаконитина гидробромид в дозе 0,5 мг/кг также обладал выраженным антиаритмическим эффектом, однако, в отличие от соединения ЛМГ-124, в дозе 0,25 мг/кг лаппаконитина гидробромид не предотвращал возникновения аритмий, вызываемых аконитином (табл. 1).

Для более объективного сравнения антиаритмической активности препаратов была рассчитана среднеэффективная доза (ED_{50}), которая для соединения ЛМГ-124 составила 0,176 (0,104÷0,280) мг/кг, а для лаппаконитина гидробромид — 0,268 (0,199÷0,361) мг/кг. Как видно из приведённых данных, соединение ЛМГ-124 реализует своё антиаритмическое действие в существенно меньшей дозе.

Результаты оценки противофибрилляторной активности изучаемого соединения и эталонного препарата лаппаконитина гидробромид на модели фибрилляции желудочков сердца, вызванной аконитином, приведены в табл. 2. Анализ полученных

Таблица 1

Влияние соединения ЛМГ-124 и лаппаконитина гидробромид на нарушения ритма сердца, вызываемые у крыс аконитина гидрохлоридом

Соединение	Доза, мг/кг	Количество крыс в группе	Количество крыс с нарушениями ритма	Количество крыс с политопными экстрасистолиями	Антиаритмическая активность (баллы)
Контроль	—	13	13	13	0 0÷0
ЛМГ-124	0,5	6	0 $p < 0,001$	0 $p < 0,001$	4 4÷4 $p = 0,008$
	0,25	6	1 $p = 0,002$	0 $p < 0,001$	4 4÷4 $p = 0,008$
	0,125	6	5 $p = 0,4737$	4 $p = 0,1754$	2 1÷2 $p = 0,6814$
Лаппаконитина гидробромид	0,5	6	0 $p < 0,001$	0 $p < 0,001$	4 4÷4 $p = 0,008$
	0,25	6	4 $p = 0,1754$	3 $p = 0,0618$	1 0÷4 $p = 1,0$
	0,125	6	6 $p = 1,0$	5 $p = 4737$	0 0÷1 $p = 1,0$

Примечание: p — указано по отношению к контролю.

Таблица 2

Влияние соединения ЛМГ-124 и лаппаконитина гидробромида на частоту возникновения фибрилляции желудочков сердца (ФЖ), вызываемой у крыс аконитина гидрохлоридом

Соединение	Доза, мг/кг	Количество крыс в группе	Количество животных, у которых возникли ФЖ
Контроль	—	9	9
ЛМГ-124	0,5	6	1 $p = 0,008$
	0,375	6	1 $p = 0,008$
	0,25	6	5 $p = 0,5330$
Лаппаконитина гидробромид	0,5	6	4 $p = 0,2858$
Примечание: p — указано по отношению к контролю.			

результатов свидетельствует о том, что в контрольной серии экспериментов фибрилляция желудочков сердца возникала у всех животных ($n = 9$), в то время как у крыс, получавших соединение ЛМГ-124 в дозах 0,5 и

0,375 мг/кг, фибрилляция желудочков сердца возникла только в 1 случае из 6 ($p = 0,008$). В дозе 0,25 мг/кг изучаемое вещество на данной модели оказалось не эффективным (табл. 2). В отличие от соединения ЛМГ-124, эталонный препарат лаппаконитина гидробромид в дозе 0,5 мг/кг не оказывал статистически значимого эффекта на данной модели ($p = 0,2858$, табл. 2).

Заключение

Сравнительное изучение антиаритмической активности эталонного препарата лаппаконитина гидробромид и соединения ЛМГ-124 на модели аконитиновой аритмии, патогномичной для антиаритмических средств I класса по классификации Vaughan Williams, свидетельствует о том, что оба соединения на этой модели обладают антиаритмическим действием. Вместе с тем, соединение ЛМГ-124 реализует своё антиаритмическое действие в существенно меньшей дозе. При этом соединение ЛМГ-124 на модели фибрилляции желудочков сердца, вызванной аконитином, проявляет выраженную противofiбрилляторную активность, в отличие от эталонного препарата лаппаконитина гидробромида, который в изученной дозе подобной активностью не обладает.

Литература

1. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца. Вестник аритмологии 2011; 64: 60–70.
2. Котляров А.А., Дмитриева О.А., Мосина Л.М., Карякина Т.Н. Антиаритмическая терапия пароксизмальных тахикардий и экстрасистол у больных с дисфункцией синусового узла. Клиническая медицина 2012, 9: 57–9.
3. Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. Кардиология 2014; 54 (2): 60–5.
4. Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А., Гриненко Н.А., Подшибякин С.Е. Оценка антиаритмической эффективности препарата аллапинин у больных ИБС с нарушениями ритма сердца при использовании суточного ЭКГ-мониторирования в качестве информационного метода контроля. Русский медицинский журнал 2003; 9: 518–22.

5. Плечев В.В., Загидуллин Ш.З., Юнусов В.М., Зубарева И.Г., Николаева И.Е. Профилактическое применение аллапинина у пациентов с ИБС в периоперационном периоде коронарного шунтирования. Кардиология 2013; 53 (8): 34–9.

6. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Circulation. 2006; 114: e385- e484.

7. Рахматуллоев Ф.К., Пчелинцева С.А., Рахматуллова А.Ф., Грачева Ю.Н., Архипов А.Б. Антиаритмическая терапия изолированной фибрилляции предсердий. Известия высших учебных заведений. Известия ВУЗов. Поволжский регион. Мед науки 2012; 3 (23): 90–104.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2013; 944.