

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В.В. Гончарук¹, В.П. Вдовиченко¹, К.Д. Пралиев²,
О.Т. Жилкибаев³, Г.М. Бронская⁴, В.А. Снежицкий¹

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКИ-АКТИВНОГО ПРОИЗВОДНОГО ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА

¹Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

²Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, Казахстан

³Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Казахстан

⁴Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Эксперименты по определению параметров острой токсичности фармакологически-активного вещества (ФАВ-67) и эталонных антиаритмиков (хинидин, прокаинамид, лидокаин, верапамил) были проведены на белых крысах. Определение параметров токсичности веществ в остром опыте проводили при однократном внутривенном введении. Исследуемое вещество и эталоны вводили в/в в различных дозах, начиная с 1/10 LD₅₀. По экспериментальной кривой «доза-эффект» определяли показатель LD₅₀. Острую токсичность рассчитывали по методу Литчфилда-Уилкоксона. Исследования острой токсичности ФАВ-67 проводились наряду с исследованием его противоаритмических свойств на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях аритмии. По результатам экспериментов вычислялся противоаритмический индекс.

Установлено, что ФАВ-67 отличается низкой острой токсичностью и высокой противоаритмической эффективностью, что выражается в высоком противоаритмическом индексе. Острая токсичность ФАВ-67 (LD₅₀) составляет > 200 мг/кг. ФАВ-67 относится к 4 классу токсичности (LD₅₀=101-1000 мг/кг), т.е. является малотоксичным в соответствии с классификацией по К.К. Сидорову.

Ключевые слова: острая токсичность, производное декагидрохинолина, противоаритмические средства, летальная доза.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная терапия считается общепринятым подходом к лечению сердечных тахикардий. В то же время, несмотря на широкое применение в клинике антиаритмических средств, из-за часто возникающих серьезных побочных эффектов они относятся к наиболее опасным лекарственным средствам. В этой связи особую важность приобретает необходимость четкого понимания механизмов их действия, показаний и токсических эффектов. В идеале противоаритмическое лекарственное средство (ПЛС) должно подавлять эктопические водители ритма и прерывать вхождение повторных импульсов, но не затрагивать нормальные проводящие пути [1,2].

Одним из факторов эффективности лечения любым лекарственным средством

является соотношение терапевтических и токсических доз. У противоаритмических лекарственных средств особенно узка граница между эффективностью и токсичностью [3].

К сожалению, если концентрация ПЛС превышает довольно узкий терапевтический диапазон, угнетается даже нормальная электрическая активность. Кроме того, большинство ПЛС потенциально способны усугублять нарушения ритма (так называемый проаритмический эффект). Например, он развивается, когда ПЛС удлиняют потенциал действия и индуцируют ранние постдеполяризации, что приводит к развитию аритмии по триггерному механизму. Проаритмическое действие антиаритмика может приводить к развитию желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, что особенно часто встречается у

пациентов со сниженной функцией левого желудочка или с удлинением интервала QT на ЭКГ (признак, свидетельствующий об удлинении потенциала действия) [1,4,5].

Опасность антиаритмической терапии возрастает с увеличением выраженности аритмии и степени нарушения функции миокарда [3].

Выделяют два основных варианта аритмогенного эффекта: возникновение новой формы нарушения ритма и усиление (аггравация) исходной аритмии. Вероятность развития аритмогенного эффекта составляет в среднем примерно 10% для любого ПЛС и наиболее высока у пациентов с тяжелыми, опасными для жизни желудочковыми аритмиями, особенно при наличии признаков органического поражения миокарда с нарушением функции левого желудочка. Аритмогенный эффект ПЛС нередко представляет опасность для жизни. Действие ПЛС расценивается как проаритмическое в случаях появления блокад, ухудшения исходной аритмии или возникновения новой, уширения QRS на 50%, удлинения интервала QT [5,6].

Наиболее известным классическим вариантом аритмогенного эффекта является возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэта» у пациентов, принимающих хинидин [3,6].

Случаи развития опасных желудочковых тахикардий вплоть до фибрилляции желудочков были описаны на фоне приема практически любого из ПЛС. Примерно 30% пациентов вынуждены прекращать прием антиаритмиков из-за выраженных побочных эффектов [3].

Учитывая обычно ограниченную эффективность ПЛС и свойственную им способность вызывать серьезные проблемы, основной принцип фармакотерапии нарушений ритма очевиден: избегать назначения антиаритмиков всегда, когда это возможно. То есть, если врач решил назначить антиаритмическое лекарственное средство, он первым делом должен обязательно задать себе вопрос, а действительно ли пациент нуждается в этом назначении.

Использование антиаритмических средств совершенно оправданно лишь в двух ситуациях: 1) при потенциально опасной для жизни аритмии и 2) при проявлении выраженной симптоматики. Врач назначает ПЛС, только убедившись в наличии одного из этих двух условий. Простая

констатация аномалии сердечного ритма еще не означает, что необходимо лечение [1,2,4].

На практике выбор лекарственной терапии нарушений ритма часто диктуется не столько ожидаемой эффективностью, сколько профилем токсичности [3].

Высокая токсичность антиаритмиков резко ограничивает их применение. Так, например, ибутилид, дофетилид крайне токсичны, поэтому применяют их только в условиях стационара (отделения реанимации и интенсивной терапии) под строгим врачебным контролем [1,3,6].

Учитывая вышесказанное, очевидно, что кардиология испытывает острую необходимость в новых, высокоэффективных, используемых при самых разных тахикардиях, ПЛС. Они должны при этом обладать низкой токсичностью и, желательно, быть пригодными также и для приема внутрь (т.е. для лечения и профилактики хронических нарушений ритма).

Острая токсичность – это вредное действие лекарственного средства, проявляющееся после его однократного применения или повторного введения через короткие (не более 6 часов) интервалы в течение суток.

Целью изучения острой токсичности является определение переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причин наступления гибели животных в эксперименте.

Основные параметры острой токсичности лекарственного средства могут быть вычислены с помощью любых статистических методов, однако предпочтительнее пользоваться методами, позволяющими провести сравнительную оценку исследованных параметров для двух или более фармакологических веществ, например, методом Литчфилда-Уилкоксона [7,8].

Доклиническое изучение биологической активности веществ принято разделять на фармакологическое и токсикологическое. Такое разделение условно, поскольку указанные исследования взаимозависимы и строятся на одних и тех же принципах. Результаты изучения острой токсичности потенциальных лекарственных соединений дают информацию для последующих фармакологических исследований, которые, в свою очередь, определяют степень и продолжительность изучения хронической токсичности вещества.

Цель фармакологических исследований – определение терапевтической эффективности лекарственного средства, а также его влияния на основные анатомические и физиологические системы организма. В процессе изучения фармакодинамики вещества устанавливают не только его специфическую активность, но и возможные побочные реакции, связанные с фармакологической активностью. Действие исследуемого лекарственного средства на здоровый и больной организм может различаться, поэтому фармакологические испытания должны проводиться на моделях соответствующих заболеваний или патологических состояний.

При токсикологических исследованиях устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия вещества на экспериментальных животных. В токсикологических исследованиях выделяют три этапа:

- 1) изучение острой токсичности вещества при однократном введении;
- 2) определение хронической токсичности соединения, которое включает в себя повторные введения вещества на протяжении 1 года, а иногда и более;
- 3) установление специфической токсичности вещества – онкогенности, мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие, аллергизирующих свойств, а также способности вызывать лекарственную зависимость [7,8].

Целью нашего исследования является изучение острой токсичности ФАВ-67 при однократном введении, т.е. оно является первым этапом токсикологического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенных ранее исследований была изучена активность 12 новых, ранее не изученных производных декагидрохинолина, зашифрованных под порядковыми номерами ФАВ-61 – ФАВ-72 (ФАВ – фармакологически активное вещество). Проведенные эксперименты выявили два противоаритмически активных соединения: ФАВ-67 и ФАВ-68, причем ФАВ-67 было несколько более активно, чем ФАВ-68. Однако следует учитывать, что имеющегося количества ФАВ-68 было недостаточно для проведения более обширных исследований его противоаритми-

ческой активности и острой токсичности [9,10]. Поэтому роль ФАВ-68 должна быть выяснена в последующих исследованиях при наличии достаточного количества синтезированной субстанции. Производные декагидрохинолина синтезированы в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» (город Алма-Аты) под руководством К.Д. Пралиева. По химическому строению изученные вещества представляют собой α - и γ - спирты или соответствующие кетоны, имеющие замещения у декагидрохинолинового кольца – в 1,2,4 – положениях [9,10].

Эксперименты по определению параметров острой токсичности ФАВ-67 и эталонных антиаритмиков были проведены на белых крысах обоего пола весом 120-250 г. В опыте использованы клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления. Организация данного исследования одобрена комиссией по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета и соответствует международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, а также требованиям GLP. Определение параметров токсичности веществ в остром опыте проводили при однократном внутрибрюшинном введении. Токсичность эталонов исследовалась для большей объективности подбора дозировок при изучении противоаритмической активности.

Эталонами в данном исследовании являлись антиаритмические лекарственные средства, применяемые в клинике: хинидин, прокаинамид, лидокаин и верапамил.

Исследуемое вещество и эталоны вводили в/в в различных дозах, что необходимо для последующего вычисления противоаритмического индекса (ПИ), начиная с $1/10 LD_{50}$.

Поскольку в ходе проведенных ранее исследований было установлено, что все изучаемые производные декагидрохинолина, согласно классификации токсичности веществ по К.К. Сидорову, являются малотоксичными соединениями ($LD_{50}=102,0-425,0$ мг/кг), кроме одного соединения, которое относится к умеренно токсичным веществам ($LD_{50}=69$ мг/кг), то подбор дозировок для изучения токсичности ФАВ-67 проводился с учётом этого факта [10-13].

Так как ФАВ-67 нерастворимо в воде,

его вводили на смеси универсального растворителя ТВИН-80 и воды в пропорции 1:3.

Наблюдение за крысами после введения веществ вели в течение 2 недель, причем в течение первых суток после введения вещества животные находились под непрерывным наблюдением.

Для регистрации картины интоксикации учитывали общее состояние животных, поведенческие реакции, время возникновения и характер интоксикации (судороги, боковое положение, акинезия), её тяжесть (качественная характеристика и продолжительность судорог), обратимость, сроки гибели животных.

При изучении острой токсичности устанавливали зависимость доли погибших животных (%) от дозы испытуемого вещества. По экспериментальной кривой «доза-эффект» определяли показатель LD_{50} – доза, при которой гибнет 50% подопытных животных.

Острую токсичность (LD) рассчитывали по методу Литчфилда-Уилкоксона.

Метод Литчфилда-Уилкоксона заключается в применении процедуры регрессионного анализа для построения линейной модели «доза-эффект» и оценке ее адекватности (статистической значимости), а также определении по этой модели логарифмов эффективных доз (ED_{50} и др.) с последующим расчетом величины среднеквадратичного отклонения для случая нормального распределения функции эффективности [7,8].

Исследования острой токсичности ФАВ-67 проводили параллельно с исследованием его противоаритмических свойств на двух наиболее распространённых скрининговых моделях аритмии: аконитиновой (предсердно-желудочковой) и хлоридкальциевой (желудочковой) [9,10].

По результатам экспериментов вы-

числяли противоаритмический индекс, который представляет собой отношение летальной дозы (LD_{50}) к эффективной дозе (ED_{50}) – т.е. соотношение «риск/выгода»:

$$ПИ = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Сравнение противоаритмических индексов (ПИ) позволило оценить широту безопасного действия ФАВ-67, а именно его острую токсичность и противоаритмическую активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении опытов на белых крысах обоего пола при однократном внутрибрюшинном введении в дозах меньших, чем летальные, обнаружено, что поведение, внешний вид животных заметно не изменялись. При введении соединений крысам в летальных дозах у них вначале возникают адинамия, редкое дыхание, шаткая походка, затем возникают тремор, судороги. Гибель животных обычно наступала после клонико-тонических судорог. Быстрота развития токсических явлений зависела от дозы вводимого вещества. Гибель крыс наблюдалась как через несколько минут, так и через несколько часов после введения исследуемых веществ; некоторые крысы гибли в течение суток. Если дозы не были смертельными, то через 1-2 часа у части крыс состояние напоминало исходное, токсические симптомы исчезали.

ФАВ-67 в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг не оказывало в эксперименте заметного изменения ритма, в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг вызывало умеренное замедление частоты сердечных сокращений примерно на 20% от исходной у опытных животных.

Таблица 1 – Сравнение показателей острой токсичности и противоаритмической активности ФАВ-67 и эталонных антиаритмиков на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях аритмии у белых крыс

Вещество	LD_{50} (мг/кг)	Аконитиновая аритмия		Хлоридкальциевая аритмия	
		ED_{50} (мг/кг)	ПИ	ED_{50} (мг/кг)	ПИ
ФАВ-67	> 200	> 10	> 20	< 20	> 10
Хинидин	115	24	4,8	16	7,1
Прокаинамид	267	35	7,9	32	8,3
Лидокаин	153	0	0	12	12,7
Верапамил	44	0	0	1,4	31,4

Острая токсичность ФАВ-67 (LD_{50}) составляет > 200 мг/кг.

В соответствии с классификацией токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного по К.К. Сидорову, ФАВ-67 относится к 4 классу токсичности ($LD_{50}=101-1000$ мг/кг), т.е. является малотоксичным [13].

Из приведенной выше таблицы 1 также следует, что декагидрохинолиновое производное ФАВ-67 отличается низкой токсичностью и высокой эффективностью. Это выражается в высоком противоаритмическом индексе, превосходящем на аконитиновой модели аритмии все взятые для сравнения эталонные антиаритмики (хинин, прокаинамид, лидокаин, верапамил), используемые в течение ряда лет в клиниках всего мира для лечения различных тахиаритмий. На хлоридкальциевой модели аритмии декагидрохинолиновое производное превосходит прокаинамид и хинин, но уступает лидокаину и верапамилу. Последние, однако, не активны на аконитиновой модели аритмии.

Противоаритмический индекс отражает относительную безопасность антиаритмика. Высокие значения ПИ свидетельствуют о широких границах безопасности вещества (даже при использовании неадекватных его доз), чем он выше, тем вещество безопаснее, тем труднее его передозировать. Лекарственные средства с низким противоаритмическим индексом (до 10) следует применять с особой осторожностью, лекарственные средства с высоким противоаритмическим индексом считаются относительно безопасными [8].

Чем больше отношение между средними терапевтическими дозами и минимальными токсическими, тем более безопасно лекарственное средство.

Наиболее близкими ФАВ-67 по спектру антиаритмической активности из уже применяющихся в клинике антиаритмиков являются прокаинамид и хинин. Существенным недостатком последних является сравнительно высокая токсичность, что приводит при использовании их в клинике к большому количеству побочных и токсических реакций [2].

Таким образом, указанное соединение декагидрохинолина отличается более широким противоаритмическим спектром, чем лидокаин и верапамил (активно на обеих моделях аритмии) и, одновременно,

превосходит хинин и прокаинамид на обеих моделях аритмии по эффективности (противоаритмическому индексу). Поэтому оно заслуживает углубленного исследования с целью введения в клиническую практику [9,10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При внутривнутрибрюшинном введении белым крысам ФАВ-67 отличается низкой токсичностью и высокой эффективностью, что выражается в высоком противоаритмическом индексе.

2. Острая токсичность ФАВ-67 (LD_{50}) составляет > 200 мг/кг.

3. ФАВ-67 относится к 4 классу токсичности ($LD_{50}=101-1000$ мг/кг), т.е. является малотоксичным в соответствии с классификацией по К.К. Сидорову.

4. ФАВ-67 в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг не оказывает в эксперименте заметного изменения ритма, в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг вызывает умеренное замедление частоты сердечных сокращений примерно на 20% от исходной у опытных животных.

5. Быстрота развития токсических явлений часто зависит от дозы вводимого вещества.

SUMMARY

V.V. Goncharuk, V.P. Vdovichenko,
K.D. Praliyev, O.T. Zcilikbayev,
G.M. Bronskaya, V.A. Snezhitskiy

ACUTE TOXICITY OF THE NEW ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVE DECAHYDRO-QUINOLINE DERIVATIVE

Experiments by definition of parameters of acute toxicity of decahydroquinoline derivative-67 (D-67) and drugs of comparison (quinidine, procainamide, lidocaine, verapamil) have been made on white rats. Definition of parameters of drugs toxicity in acute experiment was made by single intraperitoneal injection of drugs. The investigated substance D-67 and drugs of comparison entered intravenously in various doses, started from $1/10 LD_{50}$. The index of LD_{50} on the experimental curve «dose-effect» was defined. Acute toxicity was calculated according with the method of Litchfield-Wilcoxon. The acute toxicity study of D-67 was spent along with the study of its antiarrhythmic properties on aconitine-, calcium chloride-induced arrhythmia models. From the results of experiments

the antiarrhythmic index it was calculated.

D-67 has low toxicity and high antiarrhythmic efficacy that is expressed in high antiarrhythmic index. Acute toxicity of D-67 (LD_{50}) makes > 200 mg/kg. D-67 concerns 4 class of toxicity ($LD_{50}=101-1000$ mg/kg), i.e. is a low-toxic according to classification by K.K. Sidorov.

Keywords: acute toxicity, decahydroquinoline derivative, antiarrhythmic drugs, lethal dose.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райд, Л.Д. Клиническая фармакология и фармакотерапия: лекционный курс / Л.Д. Райд, П.К. Рубин, М.Р. Уолтерс // М., 2009.

2. Brunton, L. Goodman's & Gilman's The pharmacological bases of therapeutics / L. Brunton, J. Lazo, K. Parker // Mc Graw & Hill. – N.Y. - P. 532-534.

3. Katzung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology, 11th Ed. / B.G. Katzung // McGraw-Hill, 2009.

4. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес. М.: Геостар медиа, 2006. – 944 с.

5. Morgan, P. Arrhythmias and antiarrhythmic drugs: mechanism of action and structure-activity relationships / P. Morgan // J. Pharmacol. Sci. – 1976. – Vol. 65. – N 5. – P. 635-648.

6. Метелица, В.И. Аритмогенное действие лекарственных средств / В.И. Метелица // Эксперим. и клинич. фармакология. 2005. – № 2. – С. 68-77.

7. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький – Л.: Изд-во мед. лит-ры. – 1963. – 262 с.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

9. Противоаритмическая активность

некоторых производных декагидрохинолина на аконитиновой модели аритмии у белых крыс / В.П. Вдовиченко [и др.] // «Экспериментальная и клиническая фармакология»: Материалы международной научно-практической конференции, Гродно 29-30 сентября 2011 г. / ГрГМУ; редкол.: П.С. Пронько [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 26-29.

10. Противоаритмическая активность новых производных декагидрохинолина на экспериментальных моделях аритмий / В.П. Вдовиченко [и др.] // «Экспериментальная и клиническая фармакология»: Материалы международной научно-практической конференции, Гродно 29-30 сентября 2011 г. / ГрГМУ; редкол.: П.С. Пронько [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 29-33.

11. Прихожий, С.С. Изучение противоаритмической активности и токсичности некоторых производных декагидрохинолина / С.С. Прихожий, Л.И. Ухова // Материалы 3-го съезда фармацевтов БССР. – Минск. – 1977. – С.211-213.

12. Lawson, J.W. Antiarrhythmic activity and acute toxicity of cis- and trans-isomers of 5-(3,4,5-tri-methoxybenzamino), 2-methyldecahydroisoquinoline (M-30 & M-32) / J. Lawson, N. Woiciechowski // Drugs Exp. and Clin. Res. – 1984. – N 10. – P. 197-211.

13. Измеров, Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров // Справочник. - М., 1977.

Адрес для корреспонденции:

230015, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, 80,
Гродненский государственный
медицинский университет,
кафедра фармакологии
им. профессора М.В. Кораблева,
vg103@lenta.ru.
Гончарук В.В.

Поступила 13.03.2013 г.