

УДК 547.398 + 547.583

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 1, 4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА МОДЕЛИ
ХЛОРИДКАЛЬЦИЕВОЙ АРИТМИИ**

Колотова Н.В.

*к.х.н., доцент, доцент кафедры аналитической химии,
Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, г. Пермь*

Рудакова И.П.

*д.м.н, профессор кафедры физиологии,
Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, г. Пермь*

Аннотация. Антиаритмические препараты, применяемые в медицинской практике, обладают целым рядом побочных эффектов. Целью работы является поиск соединений с выраженной антиаритмической активностью и низкой токсичностью, среди производных 1, 4-дикарбонновых кислот. Исследована антиаритмическая активность и острая токсичность 9 производных 1, 4-дикарбонновых кислот. Антиаритмическую активность соединений исследовали на нелинейных белых мышах обоего пола, половозрелых, массой от 18 до 24 г на модели хлоридкальциевой аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция в дозе 280 мг/кг. В качестве эталона использовали препарат «Новокаинамид». Острую токсичность определяли на нелинейных белых мышах массой от 18 до 24 г при внутривенном способе введения водных растворов исследуемых веществ. Обнаружены пять соединений с антиаритмическим эффектом, превышающим или близким к действию эталона, но более токсичными. Самое активное соединение - 5-карбоксопентиламид малеиновой кислоты [ЭД₅₀ 27,4 (20,0÷38,0)мг/кг] активнее эталона в 4 раза, но в 2 раза токсичнее.

Ключевые слова: Антиаритмическая активность, производные 1, 4-дикарбонновых кислот, хлоридкальциевая модель.

***RESEARCH OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF CERTAIN DERIVATIVES
OF 1, 4-DICARBONIC ACIDS ON THE MODEL OF CALCIUM CHLORIDATE
ARRHYTHMY***

Kolotova N.V.

*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the
Department of Analytical Chemistry,
Perm State Pharmaceutical Academy,
Russia, Perm*

Rudakova I.P.

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of
Physiology and Pathology,
Perm State Pharmaceutical Academy,
Russia, Perm*

Annotation. Antiarrhythmic drugs used in medical practice have a number of side effects. The aim of this work is to search for compounds with pronounced antiarrhythmic activity and low toxicity among derivatives of 1, 4-dicarboxylic acids. The antiarrhythmic activity and acute toxicity of 9 derivatives of 1, 4-dicarboxylic acids. The antiarrhythmic activity of the compounds was studied in nonlinear white mice of both sexes, sexually mature, weighing 18 to 24 g in a model of calcium chloride arrhythmia caused by intravenous administration of 3% calcium chloride solution at a dose of 280 mg / kg. The drug "Novocainamide" was used as a reference. Acute toxicity was determined on nonlinear white mice weighing 18 to 24 g by intravenous administration of aqueous solutions of the test substances. Found five compounds with an antiarrhythmic effect greater than or close to the action of the standard, but more toxic. The most active compound - 5-carboxypentylamide of maleic acid [ED₅₀ 27.4 (20.0 ÷ 38.0) mg / kg] is 4 times more active than the standard, but 2 times more toxic.

Keywords: Antiarrhythmic activity, derivatives of 1, 4-dicarboxylic acids, calcium chloride model.

Во врачебной практике при аритмии патологического характера кардиологи назначают пациентам антиаритмические препараты, которые купируют приступы и улучшают состояние больных. В арсенале врачей антиаритмических препаратов с различными механизмами действия и различной структурой достаточно много, но их назначение ограничено целым рядом побочных эффектов и противопоказаний к применению [10,11,13,14].

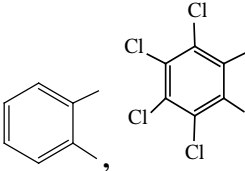
Известно, что ряд замещенных амидов и гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот обладают антиаритмическим действием [6 - 9]. Среди них были обнаружены соединения с антиаритмическим эффектом, превышающим действие «Лидокаина», применяемого в кардиологии, и менее токсичные [9].

Целью данной работы является продолжение поиска антиаритмической активности, токсического действия у ряда монозамещенных амидов и гидразидов 1, 4 дикарбоновых кислот и исследование зависимости их фармакологического действия от структуры соединений.

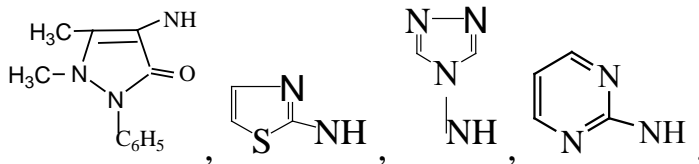
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования антиаритмической активности и токсического действия были взяты монозамещенные амиды малеиновой, цитраконовой и тетрхлорфталевой кислот и соли гидразидов малеиновой и фталевой кислот. Соединения были получены на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [3, 4], общей формулы:



где **X-Y**: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 

R: HCOO(CH₂)₅NH, 2-CF₃C₆H₅NH,
CH₃CONHNH



R₁: H, K, Na

Антиаритмическую активность соединений исследовали на кафедре физиологии ПГФА на нелинейных белых мышцах обоего пола, половозрелых массой от 18 до 24 г на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция (ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия) в дозе 280 мг/кг [2]. В качестве эталона использовали антиаритмический препарат «Новокаинамид» (ОАО «БИОХИМИК», г. Саранск), с действующим сроком годности, приобретенный в аптечной сети.

Растворы исследуемых веществ вводили за 2 минуты до воспроизведения аритмии. Их активность оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма, вычисляя ЭД₅₀. Эффект сравнивали с защитным действием новокаинамида, ЭД₅₀ которого принимали за 1.

Острую токсичность исследовали на нелинейных белых мышцах обоего пола, половозрелых, массой от 18 до 24 г. Исследуемые вещества вводили внутривенно в 0,9% растворе NaCl (ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия). Исследуемые вещества вводили из расчета 0,1 мл на 10 г массы в возрастающих дозах. В каждой группе учитывали количество погибших животных. Результаты обрабатывали методом определения средней летальной дозы и ее стандартной ошибки [12]. Оценку токсичности соединения проводили по величине средней смертельной дозы - ЛД₅₀ [1].

Статистическую обработку данных проводили с использованием метода пробит-анализа Прозоровского В.Б. с определением ЛД₅₀ и ЭД₅₀ с доверительными границами [12]. Для оценки широты фармакологического

действия соединений определяли их антиаритмические индексы ($ЛД_{50} / ЭД_{50}$) [5].


Результаты исследований приведены в таблице.


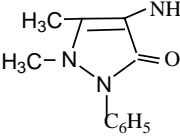
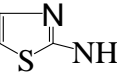
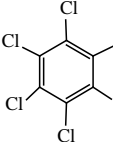
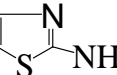

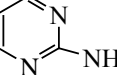
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами были изучены антиаритмическое действие и острая токсичность для 9 соединений. У калиевой и натриевой солей ацетилгидразида фталевой кислоты (соед. 1 и 2) антиаритмическая активность не обнаружена, при этом острая токсичность калиевой соли значительно выше, чем у натриевой. Также не обнаружен антиаритмический эффект для 2-трифторметилфениламида и пиридиламида малеиновой кислоты (соед. 4 и 9), их токсическое действие превышает токсичность эталона.

Остальные пять соединений (3, 5 – 8) проявили антиаритмическую активность. Наибольшее антиаритмическое действие проявил 5-карбоксопентиламид малеиновой кислоты (соед. 3), его антиаритмический индекс и относительная активность в 4 раза выше таковых новокаинамида. Однако соединение 3 в 2 раза токсичнее эталона. Антиаритмическая активность тиазолиламида тетрахлорфталевой кислоты (соед. 7) аналогична эталону, но он более токсичен. Антиаритмический эффект соединений 6 и 8 несколько слабее чем у эталона, но их токсичность значительно выше. Соединение 5 в 2 раза уступает действию эталона и более токсично.

Таблица - Острая токсичность и антиаритмическая активность производных 1, 4-дикарбоновых кислот

п\п	X-Y	R	R ₁	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₅₀ , мг/кг	Антиаритмический индекс	Относительная активность
1.		CH ₃ CONHNH	Na	1410,0 (1200,0÷1700,0)	-	-	-

2.		CH ₃ CONHNH	K	178,60 (160,0÷200,0)	-	-	-
3.	CH=CH	HCOO(CH ₂) ₅ NH	H	231,0 (170,0÷320,0)-	27,4 (20,0÷38,0)	8,4-	4,0
4.	CH=CH	2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	H	346,0 (250,0÷480,0)			
5.	CH=C(CH ₃)		H	146,0 (110,0÷200,0)	129,0 (110,0÷115,0)	1,1	0,5
6.	CH=C(CH ₃)		H	258,0 (210,0÷320,0)-	141,0 (120,0÷170,0)	1,8	0,8
7.			H	300,0 (240,0÷380,0)	146,0 (110,0÷200,0)	2,1	1,0
8.	CH=CH		H	515,0 (420,0÷630,0)-	282,0 (230,0÷340,0)	1,8	0,8
9.	CH=CH		H	258,0 (210,0÷320,0)	-	-	-
Эталон		Новокаинамид		110,0 (100,0÷121,0)	52,0 (40,0÷67,5)	2,1	1,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена антиаритмическая активность и острая токсичность для 9 производных различных 1, 4-дикарбоновых кислот. Среди исследованных соединений обнаружены пять соединений с антиаритмическим эффектом, превышающим или близким к действию «Новокаинамида», применяемого в кардиологии, но более токсичными. Поиск соединений с аритмической активностью среди монозамещенных амидов 1, 4-дикарбоновых кислот перспективен.

Библиографический список

1. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения /И.В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. -2003. -№3.- С.32-34.

2. Горбунова В.В., Горбунов Н.П. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей /В.В. Горбунова, Н.П. Горбунов //Фармакол. и токсикол.– 1983. - №3. – С. 48-50).
3. Долженко А.В., Колотова Н.В., Котегов В.П., Сыропятов Б.Я., Василюк М.В., Рудакова Г.В., Новикова В.В., Фешин В.П. Синтез и биологическая активность некоторых замещенных моноамидов тетрахлорфталевой кислоты /А.В. Долженко, Н.В. Колотова, В.П. Котегов и др.//Хим.-фарм. журн., .- 2005.- Т.39.- № 8.-С.16-18.
4. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О., Василюк М.В., Котегов В.П., Вахрин М.И. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сооб. 14. Синтез и фармакологическая активность 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов и 1-триазолиламидов некоторых дикарбоновых кислот /А.В., Долженко, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых и др.//Хим. фарм. журн. - 2003.- Т. 37.- № 3.-С.42-44.
5. Енгальчева Г. Н., Сюбаев Р. Д., Горячев Д. В., Олефир Ю. В. Экспертная оценка доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств / Г. Н. Енгальчева, Р. Д. Сюбаев, Д. В. Горячев, Ю. В. Олефир //Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения – 2018. – Т.8. - №3. – С.138-144.
6. Козьминых В.О., Сыропятов Б.Я. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты. 3. Исследование антиагрегантной по отношению к тромбоцитам, антитромбиновой и антиаритмической активности солей бензилиден-, диарилметиленидгидразидов и фениламида малеиновой кислоты / В.О. Козьминых, Б.Я. Сыропятов // Хим.-фарм. журнал. - 1993. - Т. 27. - № 2. - С. 43-47.
7. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещённые амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. 7. Синтез и биологическая активность

некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот /Н.В. Колотова, Е.Н. Козьминых, В.Э. Колла и др. // Хим.-фарм. журнал. - 1999. - Т. 33. - № 5. - С. 22-28.

8. Колотова Н.В., Старкова А.В., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот / Н.В. Колотова, А.В. Старкова, С.В. Чащина // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. -2016.- №3(13).- С. 15-23

9. Колотова Н.В., Рудакова И.П. Антиаритмическая активность монозамещенных амидов и гидразидов 1, 4-дикарбоновых кислот /Н.В. Колотова, И.П. Рудакова //Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2018.- №2(23).- С. 140-143.

10. Мазур Н.А., Абдалла . Фармакотерапия аритмий. - М.: Оверлей.1995. 224 с.

11. Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2 т. - М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. 1216 с.

12. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки /В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. -1978.- Т.41.- №4.- С.497 – 502.

13. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. /Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: «РЛС - 2008», 2007. – 1456 с.

14. Руководство по кардиологии / под ред. Коваленко В. Н. - К.: Морион. 2008. 1424 с.

Оригинальность 80%