

УДК 615.22.616: 127.577: 121

## ПРОТИАРИТМІЧНА ДІЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

*Волковой В.А., Шахватова Н.М., Шевцов І.І.,*

*Березнякова М.Є., Фоміна Г.П.*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*volkovoyva48@ukr.net*

Проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових лікарських засобів, в тому числі і протиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. Представлені результати дослідження на моделях порушень серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій моделі). Встановлено, що таблетована форма комплексу біологічно активних речовин з чини посівної в умовно терапевтичній дозі 40 мг/кг скорочує тривалість аритмії, зменшує процент смертності дослідних тварин.

**Ключові слова:** аритмії, таблетована форма комплексу біологічно активних речовин з чини посівної, протиаритмічні засоби — новокаїнамід, аймалін, сематилід.

### Актуальність

Проблемою експериментальної фармакології є пошук нових протиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії [1, 2, 7, 13]. До виникнення аритмії призводять не тільки порушення функції самого міокарда, але й різні функціональні, нервові та нейрогуморальні розлади. Цим зумовлено той факт, що нормалізуючий вплив на порушення ритму серцевої діяльності можуть чинити речовини, які відносяться до різних класів хімічних сполук і належать до різних фармакологічних груп [4, 5, 8].

Серед кардіологів визначається класифікація, запропонована чверть століття тому Vanghan-Williams (1984) в модифікації D.S. Harrison (1985), I. Opie (1986), відповідно до якої існує чотири класи протиаритмічних засобів [5, 10, 18]. Ця класифікація базується на електрофізіологічних особливостях впливу протиаритмічних препаратів на ізольований невидозмінений препарат серцевої тканини, враховує механізм дії препаратів і найбільш повно відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Об'єктом наших досліджень стала таблетована форма комплексу біологічно активних речовин (БАР — флавоної-

ди, ізофлавоноїди, кумарини, оксикоричні кислоти, тритерпенові сапоніни, амінокислоти), виділений з наземної частини чини посівної на каф. фармакогнозії НФаУ проф. В.М. Ковальовим, а лікарська форма (таблетки) розроблена на каф. заводської технології ліків НФаУ (під керівництвом проф. П.Д. Пашнева) під умовною назвою «Латирон», що містить: комплекс БАР із чини посівної — 0,33; ПВП — 0,015; аеросил — 0,015; лактозу — 0,135; кальцію стеарат — 0,005.

**Мета роботи** — експериментальне вивчення протиаритмічної дії таблетованої форми рослинного комплексу БАР з чини посівної.

### Матеріали та методи

Протиаритмічну дію таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій) шляхом внутрішньовенного введення аконітин-сульфату у дозі 40 мкг/кг маси тіла, кальцію хлориду — 200-250 мг/кг, барію хлориду — 4 мг/кг [3, 10, 13, 14, 15].

Експериментальну модель аконітинової аритмії відтворювали на наркотизованих щурах (нембутал у дозі 40 мг/кг внутрішньоочередово) ( $n = 40$ ) лінії

Вістар масою 180 — 220 г. Аконітин-сульфат вводили щурам внутрішньовенно у гомілкову вену в дозі 40 мкг/кг, що викликало появу аритмії через 2-3 хв, яка тривала в середньому 1,5 — 2 год. ЕКГ реєстрували через 3 хв в II-ому стандартному відведенні протягом 2 год. Таблетована форма комплексу БАР з чини посівної та препарати порівняння новокаїнамід і аймалін вводили внутрішньошлунково за 60 хв до аконітину-сульфату в ефективних дозах. Критеріями ефективності досліджуваної сполуки були початок і тривалість аритмії, відсоток смертності, динаміка ЕКГ.

Хлоридкальцієву аритмію викликали внутрішньовенним уведенням наркотизованим щурам хлориду кальцію (10 % розчину) у дозі 200 — 250 мг/кг. Таблетована форма комплексу БАР та препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за 60 хв до кальцію хлориду в ефективних дозах.

Хлоридбарієву аритмію відтворювали на кролях ( $n = 5$ ) масою 3,0 — 3,5 кг, яким вводили 2 % розчин барію хлориду в крайову вушну вену у дозі 4 мг/кг на протязі 1 хв. У відповідь на внутрішньовенне введення  $\text{BaCl}_2$  після латентного періоду тривалістю кілька секунд виникають порушення серцевого ритму у вигляді поліфокальної екстрасистолії, яка продовжувалась 15 хв. У дослід брали тільки тих тварин, у яких щохвилини протягом 15 хв виникає не менше однієї ек-

тному відведенні на 1 — 2 — 10 хв після введення барію хлориду контрольній групі. Таблетовану форму комплексу БАР з чини посівної у дозі 40 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 60 хв. Реєстрували ЕКГ кожної хвилини на протязі 15 хв.

Препаратом порівняння на моделі хлоридбарієвої аритмії був сематилід, який вводили кролям ( $n = 5$ ) у дозі 5 мг/кг після попередньої ін'єкції барію хлориду. Критерієм ефективності досліджуваного препарату були початок і тривалість аритмії, процент смертності, динаміка ЕКГ [10, 12, 17, 18, 19].

### Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (таб. 1) показав, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом та аймаліном на 1,87 і 4,67 хв відповідно.

Тривалість аритмії зменшувалась у 2,25 і 1,84 рази, а процент загибелі експериментальних тварин ставав нижче у 5 і 6 разів у порівнянні з новокаїнамідом і аймаліном відповідно. Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної перевищує за активністю препарати порівняння на даному виді аритмії, тому можна сказати, що він проявляє властивості протиаритміків I класу і має значну терапевтичну ширину.

Таблиця 1

Протиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі аконітинової аритмії ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,43 ± 0,17	18,29 ± 1,03	100
Новокаїнамід+аконітин	6,38 ± 1,04*	18,18 ± 1,49	50
Аймалін+аконітин	3,49 ± 1,07	14,22 ± 1,02*	60
Таблетована форма Комплексу БАР+аконітин	8,32 ± 1,02*	8,09 ± 1,08*	10

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольними даними.

страсистолі. Через 3 — 8 днів на цих тваринах повторно проводили дослідження. ЕКГ реєстрували в II-му стандар-

З наведених даних в табл. 2 видно, що попереднє введення таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на

Таблиця 2

**Протиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридкальцієвої аритмії (M ± m)**

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	4,28 ± 1,17	58,21 ± 3,43	40
Новокаїнамід+CaCl <sub>2</sub>	7,11 ± 1,14*	43,19 ± 2,19*	20
Аймалін+ CaCl <sub>2</sub>	5,36 ± 1,56	45,38 ± 3,02*	25
Таблетована форма комплексу БАР+CaCl <sub>2</sub>	9,36 ± 1,08*	22,18 ± 2,05*	5

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

Таблиця 3

**Протиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридбарієвої аритмії (M ± m)**

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,16 ± 1,05	25,12 ± 2,01	50
Сематилід+BaCl <sub>2</sub>	5,28 ± 1,47	14,05 ± 1,83	30
Таблетована форма комплексу БАР+BaCl <sub>2</sub>	8,11 ± 1,02	8,02 ± 1,06	10

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

хлорид барієвій моделі сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом і аймаліном на 2, 12 і 3,80 хв відповідно, тривалість аритмії зменшилась у 1,9 і 2,04 рази відповідно. Найбільш суттєвим з порівнюваних показників є зменшення проценту смертності тварин у 5 разів у порівнянні з аймаліном і у 4 рази у порівнянні з новокаїнамідом.

Вищі дози (250 — 400 мг/кг) хлориду кальцію викликають аритмії, які найбільш важкі і мало піддаються впливу протиаритмічних засобів. Летальні порушення серцевого ритму виникають як у результаті безпосереднього впливу хлориду кальцію на мембрану, так і опосередковано через активацію в симпатичній іннервації серця.

Відомо, що аритмогенний ефект барію хлориду пов'язаний зі зменшенням калієвої провідності, тому хлоридбарієва модель аритмії розглядається адекватною для прояву властивостей протиаритміків 3-го класу [5].

За даними табл. 3, сематилід повністю усунув аритмію з 6-ї по 8-у хв після його введення (з 8-ї по 10-у хв після введення барію хлориду). Далі на 9-й хв аритмія знову відновилася і продовжувалася до кінця 15-ї хв. Терапевтичним ефектом вважали відсутність порушень серцевого ритму в період спостереження до 15 хв після введення барію хлориду. Ефект наставав через 5-6 хв, тривалість якого була від 2 до 7 і більше хв. Необхідно відмітити, що тривалість ефекту в ряді досліджень таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної була набагато більшою, ніж у сематиліду.

Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє виражені властивості протиаритміків 3-го класу, причому досліджувана сполука перевищує за ефективність еталонний препарат даного класу — сематилід.

**Висновки**

Результати проведених досліджень на аконітиновій, хлоридкальцієвій та хло-

ридбарієвій моделях порушень серцевого ритму свідчать про те, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє протиаритмічну дію і в подальшому може стати джерелом створення протиаритмічного препарату.

### Література

1. Абдалла Аднан, Рулин В.А., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. // Кардиол. и сердечно-сосудистая хирургия — 2010. №4. — С. 84 — 87.
2. Викторов А.П. // Рациональная фармакотерапия. — 2008. — №2/1. — С. 4 — 6.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. Рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210 — 222.
4. Дошицин В.Л. Лечение аритмии сердца. — М.: Медицина, 1993 — 320 с.
5. Экспериментальное исследование антиаритмических и антифибрилляционных препаратов / Н.О. Горчакова И.С. Чекман, И.А. Зупанец и другие. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендуемые. Корр. О.В. Стефанова — К. Авиценна, 2001. — С. 210 — 222.
6. Каверина Н.В. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — №6. — С. 12 — 15.
7. Кечкер М.И. Электрокардиографические заключения — краткое описание измененный ЭКГ. — М.: Оверлей, 1993. — 95 с.
8. Малая Л.Т., Латокус И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д. Ритмы сердца. — Х.: Основа, 1993. — 656 с.
9. Розен М.Н. // Кардиол. — 1996. — №6. — С. 19 — 27.
10. Сравнительная оценка противofiбрилляторной эффективности антиаритмических препаратов I класса / И.Л. Чередник, Ю.Р. Шейх-Заде, П.А. Галенко-Ярошевский, А.И. Ханкоева / Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. — М., 1999. — С. 74.
11. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами брадизола / Н.В. Каварина, Т.Г. Чичканов, В.В. Лысковец и др. Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. — М., 2002. — С. 622.
12. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 20. — P. 517 — 522.
13. Hondenghem L.M., Shyders D.J. //

- Circulation. — 2010. — Vol. 31. — P. 686 — 690.
14. Meinertz F., Zeller T., Pectz S. // Hew England Jorنال of Medicine — 2009. —, № 361 (9). — P. 868-877.
  15. Moore M.D., Hans J., Petrs B.S.// Pacing And Clinical Electrophysiology. — 2010. — Vol. 33. — P. 960 — 966.
  16. Reiffel J.A, Estes N.A.M., Waldo AL. // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 17. — P. 452 — 458.
  17. Singh B.N. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 41 — 53.
  18. Vaughan-Williams E.M. // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32. — P. 964 — 977.
  19. Wong W., Christopher X., Hany S. // J. Am. Cardiol. 2011. — Vol. 55. — P. 2319 — 2327.

### References

1. Abdalla Adnan, Rulin VA, Mazur NA, Shestakova NV // Cardiol. and cardiovascular surgery — 2010. № 4. — P. 84 — 87.
2. Viktorov AP. // Rational pharmacotherapy. — 2008. — №2 / 1. — P. 4-6.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: The method. Recommend. / For Ed. O.V. Stefanova — K.: Avicenna, 2001. — P. 210 — 222.
4. Doschtsin V.L. Treatment of arrhythmia of the heart. — Moscow: Medicine, 1993 — 320 p.
5. Experimental study of antiarrhythmic and antifibrillatory drugs / N.O. Gorchakova IS Chekmann, I.A. Zupanets and others. Preclinical research of medicinal products: method. recommended. Corr. O.V. Stefanova — K. Avicenna, 2001. — P. 210 — 222.
6. Kaverina N.V. // Experim. and a wedge. pharmacol. — 1994. — №6. — P. 12 — 15.
7. . Kecker M.I. Electrocardiography — a brief description of ECG changes. — M.: Overlay, 1993. — 95 p.
8. Malaya LT, Latogus IK, Miklyaev I.Yu., Vizir AD Rhythms of the heart. — X.: Основа, 1993. — 656 с.
9. . Rozen MN // Cardiol. — 1996. — №6. — P. 19 — 27.
10. Comparative evaluation of antifibrillatory efficacy of antiarrhythmic drugs of the first class / IL. Cherednik, Yu.R. Sheikh-Zade, PA Galenko-Yaroshevsky, AI. Khankoyeva

/ Thesis. doc. VI Ros. nat. congress. — М., 1999. — P. 74.

11. Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic drug with anti-ischemic properties of bradizol. Kavarina, TG Chichkanov, V.V. Lyskovets and others. Man and medicine: Tez. doc. IX Ros. nat. congress. — М., 2002. — P. 622. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 20. — P. 517 — 522.
12. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 20. — P. 517 — 522.
13. Hondenghem L.M., Shyders D.J. // Circulation. — 2010. — Vol. 31. — P. 686 — 690.
14. Meinertz F., Zeller T., Pectz S. // Hew England Jornal of Medicine — 2009. —, № 361 (9). — P. 868-877.
15. Moore M.D., Hans J., Petrs B.S. // Pacing And Clinical Electrophysiology. — 2010. — Vol. 33. — P. 960 — 966.
16. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 17. — P. 452 — 458.
17. Singh B.N. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 41 — 53.
18. Vaughan-Williams E.M. // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32. — P. 964 — 977.
19. Wong W., Christopher X., Hany S. // J. Am. Cardiol. 2011. — Vol. 55. — P. 2319 — 2327.

### Резюме

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ  
КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ  
ПОСЕВНОЙ

*Волковой В.А., Шахватова Н.Н.,  
Шевцов И.И., Березнякова М.Е.,  
Фомина Г.П.*

Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых противоаритмических средств, которые не вызывают побочных

эффектов. В статье представлены результаты исследования на моделях нарушений сердечного ритма (аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой). Установлено, что таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной в условно-терапевтической дозе 40 мг/кг сокращает продолжительность аритмии, уменьшает процент смертности опытных животных.

**Ключевые слова:** аритмии, таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной, противоаритмические препараты — новокаинамид, аймалин, сематилид.

### Summary

THE ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE  
TABLET FORM OF THE BAS COMPLEX  
FROM LATHYRUS SATIVUS

*Volkovoy V.A. V.A., Shakhvatova N.M.,  
Shevtzov I.I., Bereznykova M.E.,  
Fomina G.P.*

An urgent problem of modern pharmacy and medicine is the search for new anti-arrhythmic agents, which do not cause side effects. The article presents the research results on models of the cardiac rhythm dysfunction (aconitine, calcium chloride, barium chloride models). It has been proven that the table form of the BAS complex from Lathyrus sativus in a conditionally therapeutic dose of 40 mg/kg reduces the duration of arrhythmia, decreases the percentage of mortality in the experimental animals.

**Keywords:** arrhythmias, the table form of the BAS complex from Lathyrus sativus, antiarrhythmic drugs — novokainamid, aymalin, sematilid.

*Впервые поступила в редакцию 06.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*