

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

ЛІКИ – ЛЮДИНІ

**Сучасні проблеми створення,
вивчення та апробації
лікарських засобів**

Матеріали XXVIII всеукраїнської
науково-практичної
конференції з міжнародною участю

**3 лютого 2011 року
м. Харків**

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 1 від 10 січня 2011 року*

Харків
Видавництво НФаУ
2011

16. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), available at http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf (January 2009).
17. Wolbrette D.L. Drugs that cause torsade de pointes and increase the risk of sudden cardiac death // Curr. Cardiol. Rep. 2004; 6: 379–84.
18. Liu B.A., Juurlink D.N. Drugs and the QT interval —caveat doctor // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1053–6.

АНТИФИБРИЛЛЯТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-ФУРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Самура И.Б., Панасенко А.И., Самура Б.Б.,

Парченко В.В., Самура Т.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из самых актуальных проблем современной медицины, в связи с высокой с высокой смертностью, инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику. Важной проблемой терапии неотложных состояний является устранение злокачественных аритмий, когда прогноз неблагоприятен, а целями лечения является прекращение пароксизмов и продление жизни. Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств, внедрением в практику новых классов препаратов, которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют метаболизм в миокарде, позволяя приостановить прогрессирование хронической сердечной недостаточности [1,7,8].

Наряду с положительными терапевтическими свойствами, антиаритмические средства (ААС) проявляют ряд негативных эффектов: обладают аритмогенным действием, могут угнетать инотропную функцию сердца, манифестируя падением АД, развитием сердечной недостаточности; оказывают депрессивное действие, вызывают психотические реакции с продуктивной симптоматикой [3,7]. Актуальность указанной темы обусловлена ограниченным ассортиментом эффективных и безопасных ААС и свидетельствует о целесообразности

поиска новых ААС, не угнетающих сократительную функцию миокарда.

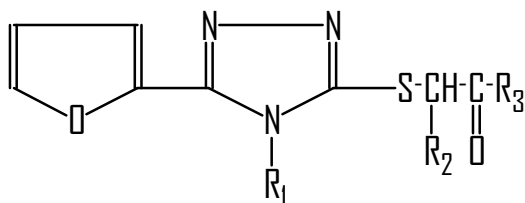
Поэтому поиск эффективных средств, обладающих антиаритмическим действием, не прекращается.

Перспективной группой для создания ААП являются производные 1,2,4-триазола оказывающие позитивное влияние на биоэнергетические процессы и сократительную функцию миокарда [4].

Целью работы было изучение антифибрилляторной активности впервые синтезированных 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола.

Материалы и методы. Исследование антиаритмической активности 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола (табл. 1) проведены на наркотизированных этаминал-натрием (30 мг/кг, внутривенно) белых крысах-самцах популяции Вистар массой 170-190 г, по 6 животных в каждой серии. Экспериментальные аритмии моделировали внутривенным введением кальция хлорида в дозе 250 мг/кг и аконитина в дозе 40 мкг/кг по ранее описанным методикам [2, 5].

Таблица 1. Химическая структура 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола



Соед. №	R ₁	R ₂	R ₃	Брутто- формула	М.м.
1	H	H	фенил	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	285,31
2	H	H	4-хлорфенил	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	319,7
3	H	H	4- гидроксифенил	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	301,2
4	H	H	4-нитрофенил	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₄ S	320,26
5	H	фенил	фенил	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	361,41
6	фенил	H	4-хлорфенил	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	395,85
7	фенил	H	4-нитрофенил	C ₂₀ H ₁₄ NO ₂ N ₃ O ₂ S	406,37

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследований показывает, что после введения кальция хлорида у 100% животных (контроль) через $3,28 \pm 0,3$ мин развивались желудочковые аритмии: политопная желудочковая экстрасистолия (100%), желудочковая тахикардия (66,7%), фибрилляция желудочков (100%), которые регистрировались в течение 4-5 мин (табл. 2). На модели хлоридкальциевых аритмий выявлена антифибрилляторная активность у всех изучаемых веществ в сравнении с прокаинамидом. Профилактическое введение соединений 1–7 удлиняло латентный период наступления аритмий в 1,2–2 раза.

Среди изученных 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола (соед. 1–7) наиболее выраженное антиаритмическое действие оказывал 3-(тиоацетат-4'-нитрофенил)-4-фенил-5-фурил-1,2,4-триазол (соед. 7), который в дозе 29,9 мг/кг или полностью предупреждал наступление хлоридкальциевых аритмий (в 83,3% случаев), или удлинял латентный период (в 2–2,7 раза) и укорачивал продолжительность аритмий (в 2,2–2,5 раза) по сравнению с контролем в случае их возникновения, что защищало животных от токсического действия аритмогенных средств.

Замена в 3-м положении молекулы 1,2,4-триазола 4-нитрофенильного (соед. 7) радикала на фенильный (соед. 1, 5) приводило к снижению антиаритмической активности. Соединение 7 выявило антифибрилляторный эффект, предупреждая и купируя возникшие фибрилляцию желудочков и другие злокачественные аритмии в 100% случаев, тогда как препарат сравнения прокаинамид – в 66,7% случаев.

Таблица 2. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола на модели CaCl_2 аритмий

Соединение	Доза,	Латентный	Длительность	Аритмии	
№№	мг/кг	период,	аритмий	всего	ФЖ
		мин			
Контроль	–	$3,28 \pm 0,3$	$4,3 \pm 1,2$	6	6
Прокаинамид	20,0	$6,12 \pm 1,4^*$	$3,3 \pm 0,4^*$	2*	0*
1	21,0	$5,62 \pm 1,6^*$	$3,2 \pm 0,5^*$	3*	2*
2	23,5	$4,12 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	4	2*
3	22,2	$4,27 \pm 1,4$	$3,6 \pm 0,8$	5	2*
4	23,6	$3,88 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,5^*$	4	3*
5	26,6	6,0 *	2,5*	1*	0*
6	29,2	$4,4 \pm 1,2$	$3,6 \pm 0,2$	4	2*
7	29.9	6,5*	2,0 *	1*	0*

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0.05/$

Таблица 3. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола на модели аконитиновых аритмий

Соединение №№	Доза, мг/кг	Латентный период, мин	Длительность аритмий	Аритмии всего	ФЖ
Контроль	–	$2,26 \pm 0,3$	$6,3 \pm 1,2$	6	6
Прокаинамид	20,0	5,12*	4,3 *	1*	0*
1	21,0	$5,45 \pm 1,6^*$	$4,6 \pm 0,8^*$	2*	1*
2	23,5	$3,12 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,6$	5	2*
3	22,2	$3,56 \pm 1,2$	$4,3 \pm 0,4$	4	2*
4	23,6	$2,88 \pm 1,2$	$4,7 \pm 0,5^*$	4	3*
5	26,6	5,04 *	3,2 *	1*	0*
6	29,2	$3,1 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,5$	4	2*
7	29.9	6,2*	2,5*	1*	0*

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0.05/$

Антиаритмический эффект сопровождался увеличением продолжительности жизни и выживаемости экспериментальных животных. В группах животных, получавших соединения 1, 5 и 7, все животные выжили; соединения 2–4, 6 и прокаинамид – выживаемость составила 50,1–66,7%.

Соединение 7 купировало развившуюся аконитиновую аритмию в 100% случаев через 62 ± 14 сек с момента введения (табл. 3). Прокаинамид в дозе 20 мг/кг купировал аритмии в 80% случаев.

Наиболее вероятным механизмом антиаритмической и антифибрилляторной активности изучаемых соединений необходимо признать ингибирование $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ трансмиссии и блокаду быстрых Na^+ каналов сарколеммы кардиомиоцитов. Высокая антиаритмическая активность на модели хлоридкальциевых аритмий предполагает наличие мембраностабилизирующего действия и возможность влияния на трансмембранный перенос Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Наличие специфической активности на модели аконитиновых аритмий свидетельствует о повышении электрической стабильности кардиомиоцитов и инактивации быстрых Na^+ каналов.

Выводы

1. Установлена зависимость антиаритмической активности от химической структуры в ряду синтезированных 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола.

2. Синтезированные 3,4-дизамещенные 5-фурил-1,2,4-триазола, повышающие электрическую стабильность миокарда, являются перспективной группой для поиска новых фармакологических препаратов, обладающих антиаритмическим и антифибрилляторным действием.

Литература

1. Амосова К.М. Порівняння впливу бісопролола та карведіола на показники системного і імунного запалення та передсердній натрій-уретичний фактор у хворих на інфаркт міокарду з зубцем Q з фракцією викиду менше 45% / К.М. Амосова, А.Б. Безродний, І.В. Прудкий // Укр. мед. журн. –2008.– №3.– С.18–24.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. /За ред. О.В.Стефанова. – К.: Видавничий дім “Авіцена”, 2001. – 528 с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб. и доп.– М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010, 1216 с.

4. Противоаритмическая активность производных 1,2,4-триазола / И.Н. Мутин, А.В. Дралкин, О.Н. Литвинова, Е.Г. Кныш // Лекарства – человеку: междунар. сб. науч. трудов по созданию и апробации новых лек. Средств.– Х.: УкрФа, 1996.– Т.П. – С.223.

5. Экспериментальное исследование антиаритмической активности в ряду 3-метил-7-β-гидрокси-γ-фенокси-пропил-8-R-ксантина / И.Б. Самура, В.К. Лепахин, Н.И.Романенко и др.// Запорож. мед. журн.- 2006.-№1.-С.129-132.

6. Dhar-Mascareno M. Hypoxia-reoxygenation induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J.M. Sacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005.– Vol. 38, №10.– P.1548-1554.

7. Poole-Wilson P.A. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with CHF on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET / P.A. Poole-Wilson, K.Swedberg, L.Olsson // EHJ.– 2006.– Vol. 27, №2.– P.247-252.

8. Strol A.F. Carvediol: Beta-blockade and beyond / A.F. Strol, M. Gheorghide // Rev. Cardiovasc. Med.– 2004.– Vol. 5, № 1.– P. 118-127.

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ И ТЕЧЕНИЕ ФЛОГОГЕННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ