

СИНТЕЗ 1-ЦИАНОДИБАЗОЛА И АНАЛИЗ ЕГО КАРДИОТРОПНЫХ СВОЙСТВ

© 2002 Л.И. Сергеева, Е.Н. Глазкова,¹ П.П. Пурыгин, В.В. Вишняков,
О.Н. Лабазова²

Синтезировано новое производное дибазола 2-бензил-1-цианобензимидазол, структура которого доказана методом ИК спектроскопии и данными элементного анализа.

Изучено влияние дибазола, широко используемого в клинической практике в качестве гипотензивного препарата, и 2-бензил-1-цианобензимидазола на функциональное состояние сердца. Проведен анализ амплитудных и временных характеристик электрокардиограммы лабораторных крыс. Выявленные негативные изменения в показателях электрической активности миокарда указывают на кардиотоксическое действие обоих препаратов, наиболее выраженное на фоне введения цианодибазола.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы по своему распространению, личному и социальному значению занимают одно из первых мест среди других болезней. Известно, что лекарственные препараты, применяемые для их лечения, помимо терапевтического, нередко вызывают нежелательные побочные эффекты. Среди фармакологических средств, способных оказывать регулирующее влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, имеется немало соединений, содержащих в своей структуре имидазольное кольцо. Вместе с тем накоплен значительный фактический материал, указывающий на то, что некоторые производные бензимидазола, обладая выраженным гипотензивным, антиаритмическим и положительным инотропным действием, в то же время являются достаточно токсичными веществами [2, 4, 6]. Так, клинические наблюдения показали, что они могут вызывать негативные реакции со стороны сердца человека в виде экстрасистол и аритмий, особенно в пожилом возрасте. В частности, широко известный в кардиологической практике дибазол, наряду с положительным влиянием на гемодинамику, оказывает угнетающее действие на центральный орган системы кровообращения — сердце. В этой связи сохраняет свою актуальность дальнейшее получение новых активных агентов бензимидазольного ряда, обладающих необходимой фармакологической направленностью, однако не оказывающих побочного негативного влияния.

¹ Сергеева Людмила Иосифовна, Глазкова Елена Николаевна, кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

² Пурыгин Петр Петрович, Вишняков Василий Валерьевич, Лабазова Ольга Николаевна, кафедра органической химии Самарского государственного университета.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ кардиотропных свойств дибазола и его цианового производного.

Методика исследования

Химическая часть

ИК спектры исследуемых соединений регистрировали на спектрофотометре ИКС-29.

Синтез 2-бензил-1-цианобензимидазола. 2-Бензилбензимидазол (0.250 г , $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ моль}$) растворяли при нагревании в 30 мл абсолютного бензола и приливали раствор бромциана (0.064 г , $0.6 \cdot 10^{-3} \text{ моль}$) в 10 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь кипятили в течение одного часа, затем охлаждали до 50°C . Выпавший гидробромид 2-бензилбензимидазола отфильтровывали на фильтре Шотта, фильтрат упаривали досуха в вакууме водоструйного насоса при 50°C . Полученный 2-бензил-1-цианобензимидазол перекристаллизовывали из безводного бензола. Выход 75% . Т. пл. 65°C . Найдено, %: С 77.28 , Н 4.72 , N 18.00 ; $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 77.23 , Н 4.75 , N 18.02 . ИК: ν 2270 см^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$).

Биологическая часть

Оценку функционального состояния сердца проводили на основе анализа колебаний показателей его электрической активности. У крыс под слабым эфирным наркозом регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в исходном состоянии, а затем через каждые 5 минут в течение получаса после внутрибрюшинного введения растворов исследуемых азолов последовательно в дозах 5 и 10 мг/кг : первой группе животных — дибазола; второй группе — цианодибазола. Кривую электрической активности сердца записывали на электрокардиографе типа ЭК1Т-03М2 при помощи игольчатых электродов во втором стандартном отведении. На ЭКГ определяли амплитудные показатели (зубцы Р, R и S) и временные характеристики (интервалы PQ, QRST, ST и RR) по стандартным методикам [1]. Частоту сердечных сокращений рассчитывали по формуле: $60/\text{RR}$ (ударов в минуту). Экспериментальные данные подвергали статистическому анализу с определением уровня значимости по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что дибазол, а также синтезированный на его основе цианодибазол, способны оказывать выраженное влияние на функциональное состояние сердца, о чем свидетельствуют существенные изменения показателей его электрической активности. Как известно, ЭКГ отражает протекание процесса возбуждения сердечной мышцы во времени, а также различного рода изменения в функционировании миокарда и его повреждения [9].

Анализ ЭКГ, зарегистрированных после инъекций животным растворов исследуемых веществ, позволил выявить характерные изменения как амплитудных, так и временных параметров электроактивности. Зубец Р, характеризующий охват возбуждением предсердий и состояние водителя ритма, на фоне действия обоих соединений не менял свою форму и оставался положительным, однако мог как уменьшаться, так и увеличиваться (рис. 1). Как правило, под влиянием цианодибазола величина зубца Р статистически достоверно увеличивалась ($P < 0.01$). Следует заметить, что по изменениям амплитуды положительного зубца Р в известной мере можно судить о

гемодинамической нагрузке предсердий, отражающей сократительную способность миокарда желудочков. В клинической практике увеличение амплитуды предсердного зубца на ЭКГ нередко отмечается у больных острым инфарктом миокарда, что, по мнению специалистов [11, 12], косвенно свидетельствует о нарастании степени коронарной недостаточности.

Исследуемые азолы вызывали значительные колебания величин зубцов R и S желудочкового комплекса (рис. 1), однако динамика их характеризовалась противоположной направленностью. Так, амплитуда зубца R, обусловленного возбуждением основания сердца и наружной поверхности желудочков, на фоне введений обоих соединений прогрессивно нарастала с увеличением дозы и продолжительности их действия, превышая к концу наблюдений исходный уровень почти в 2 раза. Величина зубца S, завершающего формирование желудочкового комплекса, напротив, уменьшалась, особенно выражено под влиянием цианодибазола, в среднем с 400 до 100 мВ. В практической кардиологии подобная динамика изменений зубцов желудочкового комплекса встречается при некоторых патологических состояниях, характеризующихся снижением сократительной функции миокарда [9].

Наряду с амплитудными показателями, исследовался ряд временных характеристик ЭКГ (рис. 2). После инъекции каждого из изучаемых веществ наблюдалось удлинение интервала PQ, наиболее заметное под влиянием цианопроизводного дибазола, на фоне которого продолжительность данного параметра выросла с 53,2 до 69,1 мс ($P < 0.01$), что указывает на определенное нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Во всех случаях отмечалась тенденция к увеличению длительности комплекса QRST, отражающего проведение возбуждения по правой и левой ножкам пучка Гиса. Однако статистически значимые различия имели место только после инъекций цианодибазола. В последнем случае значительное уширение желудочкового комплекса в сочетании с закономерным увеличением амплитуды зубца R может служить показателем нарушения внутрижелудочковой проводимости [7, 10], которое, по-видимому, маловероятно при действии дибазола.

Анализ временных параметров ЭКГ показал, что удлинение комплекса QRST обусловлено прежде всего изменением интервала ST. Среди изучаемых азолов наиболее заметное увеличение указанной составляющей комплекса QRST вызвал цианодибазол. Поскольку интервал ST позволяет оценить изменения фазы реполяризации

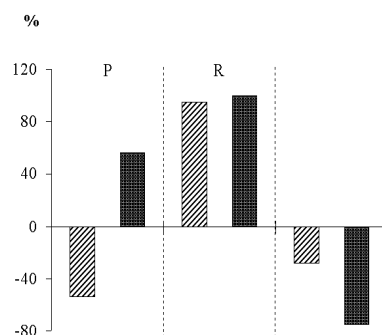


Рис. 1. Максимальные отклонения амплитудных показателей электроактивности сердца (в % от исходных величин) у крыс под влиянием дибазола (заштрихованные столбики) и цианодибазола (темные столбики)

желудочков [8], то отмеченное нами увеличение его длительности, очевидно, означает замедление времени восстановления нормального мембранного потенциала клеток миокарда.

Длительность интервала RR отражает общую продолжительность сердечного цикла и является обратной величиной такой интегральной характеристики деятельности сердца, как частота его сокращений. В условиях проводимых экспериментов интервал RR на ЭКГ закономерно возрастал. Эффект носил дозозависимый характер и наиболее выраженным оказался на фоне действия цианодибазола, вследствие введения которого продолжительность данного интервала выросла со 130 до 210 мс ($P < 0.001$), что обусловило урежение сердечного ритма на 38 % по сравнению с первоначальным уровнем. Такое влияние вещества, по-видимому, следует оценивать как негативное, поскольку в соответствии с особенностью сердечной мышцы (феномен Боудича) высокая частота сокращений повышает ее инотропизм [8].

Таким образом, сравнительный анализ результатов исследования выявил в целом сходный характер отрицательного хроно- и инотропного действия обоих соединений. Очевидно, что в условиях целостного организма реализация кардиотропных свойств химических веществ может достигаться различными путями. Эффект действия исследуемых азолов может явиться следствием как прямого вмешательства в метаболические процессы кардиомиоцитов, так и опосредованного через рефлекторные и гуморальные механизмы [3, 5].

По совокупности установленных в настоящей работе фактов можно сделать заключение о том, что изучаемые производные бензимидазола ухудшают функциональное состояние сердца, о чем свидетельствует доминирование негативных изменений в показателях электрической активности миокарда. При этом включение в химическую структуру молекулы dibазола цианогруппы усилило его угнетающее влияние на сердечную деятельность. Анализ результатов проведенной работы и сведений из литературных источников позволяет нам высказать мнение о том, что при всей перспективности применения бензимидазола в качестве основы в синтезе соединений с различными формами терапевтической активности, следует с осторожностью подходить к использованию его при получении препаратов для регуляции гемодинамики.

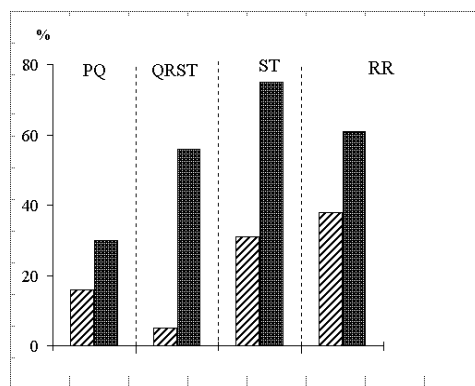


Рис. 2. Максимальные отклонения временных показателей электроактивности сердца (в % от исходных величин) у крыс под влиянием дибазола (заштрихованные столбики) и цианодибазола (темные столбики)

Литература

- [1] Дощицин В.Л. Клинический анализ электрокардиограммы. М.: Медицина, 1982. 207 с.
- [2] Казак Л.И. Гемодинамические эффекты дибазола и папаверина// Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1981. Т.27. № 5. С.706–709.
- [3] Пекарская И.М. Влияние дибазола и резерпина на сократительную способность миокарда// Врачебное дело. 1979. № 2. С.21–23.
- [4] Садикова В.К. Связь между гипотензивным действием некоторых производных бензимидазола и их химическим строением// Недостаточность кровообращения: Сб. науч. тр. Л., 1986. С.177–180.
- [5] Спасов А.А., Ковалев Г.В. К механизму кардиотропного действия дибазола// Кровообращение. 1978. Т. 11. N 3. С.58–60.
- [6] Франков И.А., Садикова В.К. Антигипертензивное действие некоторых производных бензимидазола// Недостаточность кровообращения: Сб. науч. тр. Л., 1986. С.180–184.
- [7] Чазов Е.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. М.: Медицина, 1980. 367 с.
- [8] Чазов Е.И. Руководство по кардиологии. М.: Медицина, 1982. 672 с.
- [9] Чазов Е.И., Боголюбов В.М. Нарушения ритма сердца. М.: Медицина, 1972. 248 с.
- [10] Чернов А.З. Практическое руководство по клинической электрокардиографии. М.: Медицина, 1971. 248 с.
- [11] Янушкевичус З.И., Бредикис Ю.Ю., Забела П.В. Нарушения проводимости и ритма сердца. М.: Медицина, 1984. 288 с.
- [12] Янушкевичус З.И., Чирейкин Л.В., Праневичус А.А. Дополнительно усиленная электрокардиограмма. М.: Медицина, 1982. 184 с.

SYNTHESIS AND CARDIOTROPIC EFFECT OF 1-CYANODIBAZOLUM

© 2002 L.I. Sergeeva, E.N. Glazkova,³ P.P. Purygin, V.V. Vishnyakov,
O.N. Labazova.⁴

A new deviant of Dibazolum 1-cyanodibazolum is synthesized, the frame of which is demonstrated by the method of IR spectroscopy and the data of the element analysis.

Dibazolum is widely used in clinical practice as a hypotensive drug, and effect of 1-cyanodibazolum on a function state of heart is investigated. Analysis of peak and time performances of the electrocardiogram of laboratory rats is given. The revealed negative variations in indices of electric activity of a myocardium point to the cardiotoxic operating of both drugs which is more expressed on a background of the introducing 1-cyanodibazolum.

Поступила в редакцию 14/ V/2002;
в окончательном варианте — 3/ VI/2002.

³Sergeeva Lyudmila Iosiphovna, Glazkova Elena Nikolaevna, Dept. of Human and Animals Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁴Purygin Pyotr Petrovich, Vishnyakov Vasily Valerievich, Labazova Olga Nikolaevna, Dept. of Organic Chemistry, Samara State University.