

**ISPITIVANJE ANTIARITMIJSKE AKTIVNOSTI NOVOSINTETISANIH
DERIVATA PROPAFENONA U AKONITINSKOM MODELU SRČANE
ARITMIJE KOD PACOVA***

**TESTING OF NEWLY SYNTHESIZED PROPAFENONE DERIVATIVES
ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY IN ACONITIC MODEL OF
CARDIAC ARRHYTHMIA IN RATS**

Ivković Branka, Gojković-Bukarica Ljiljana, Novaković Radmila, Čupić V.,
Vladimirov S., Živanović V., Šćepanović R.**

Primenom akonitinskog testa, u in vivo eksperimentima na pacovima u dubokoj anesteziji, ispitivan je antiaritmijski potencijal novosintetisanih fluoriranih derivata propafenona. Životinje su podeljene u četiri eksperimentalne grupe. Prva grupa (akonitinska grupa) je tretirana akonitinom u dozi od 60 µg/kg t.m., koja dovodi do vidnog poremećaja srčanog ritma u kratkom vremenskom periodu. Kao parametar za registrovanje poremećaja srčanog ritma uzeta je pojava ventrikularne ekstrasistole (VES). Ostale (tri) eksperimentalne grupe činile su životinje na kojima je ispitivan potencijal propafenona i fluoriranih derivata propafenona da zaustave aritmiju indukovanu i.v. injekcijom akonitina (60 µg/kg t.m.). Propafenon, kao i 5OF derivat, nisu uspeli da konvertuju poremećen srčani ritam (preživljavanje životinja je 0 %). Prilikom aplikacije 5PF derivata u dozi od 6 mg/kg t.m. životinje su preživele, uz povremeno uspostavljanje sinusnog ritma.

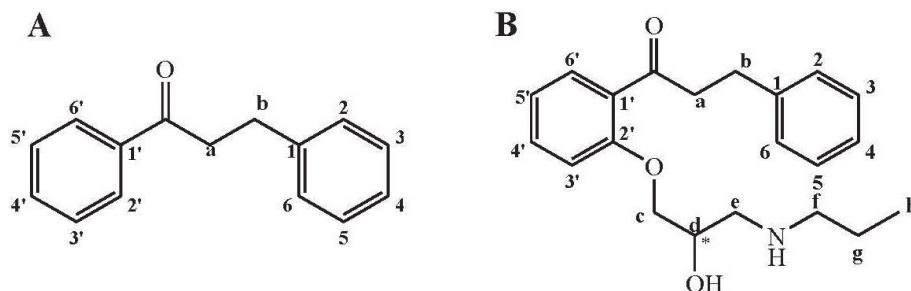
Ključne reči: antiaritmici, akonitinski test, jonski kanali

* Rad primljen za štampu 06. 12. 2013. godine

** Dr sc. Branka Ivković, docent, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet; dr sc. Ljiljana Gojković-Bukarica, red. profesor, mr sc. Radmila Novaković, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; dr sc. Vitomir Čupić, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu; dr sc. Sote Vladimirov, red. profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu; mr sc. Vladimir Živanović, asistent, dr sc. Radisav Šćepanović, red. profesor, KBC "Dragiša Mišović", Beograd.

Uvod / Introduction

Fenilpropiofenonska struktura (slika 1A) je osnova velikog broja prirodnih i sintetskih farmakološki aktivnih jedinjenja različitog farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila (Batovska i sar., 2010; Lowes i sar., 2011; Jabeen i sar., 2012).



Slika 1. A. Fenilpropiofenonska struktura, B. Strukturna formula propafenona
Figure 1. A. Phenylpropiofenone structure, B. Propafenone structural formula

Osamdesetih godina prošlog veka sintetisan je fenilpropiofenonski derivat, 2-[2'-hidroksi-3-(propilamino)propoksi]-3-fenilpropiofenon (slika 1B) čiji je INN (*International Nonproprietary Name*) naziv propafenon (Fischer i sar., 1980). U terapijskim dozama propafenon blokira natrijumske kanale kao i druga jedinjenja I grupe antiaritmika, ali dejstvo propafenona traje duže, što je odlika Ic podgrupe antiaritmika. U istom opsegu koncentracija propafenon blokira i kalijumske kanale u srcu, dok posle primene većih doza deluje i na spore kalcijumove kanale. Zbog sličnosti u hemijskoj strukturi sa beta-blokatorima, propafenon pokazuje i slabiju beta-blokatorsku aktivnost, koja udružena sa blagom antiholinergičkom aktivnošću deprimira automatizam SA čvora i produžava PR-interval, QRS-kompleks i refraktarni period u pretkomorama, komorama, AV čvoru i akscesornim putevima. Nakon resorpcije propafenon se metaboliše u jetri pod dejstvom enzima citohrom P4502D6. Metabolit propafenona, 5-hidroksi propafenon, je podjednako efikasan u smislu blokade natrijumskih kanala, ali je znatno slabiji blokator β -receptora (Jawinska-Tamawska i sar., 2001).

Kao antiaritmik propafenon se u početku koristio u lečenju ventrikularnih aritmija (ventrikularne ekstrasistole, nepostojane i postojeane ventrikularne tahikardije). U to vreme malo se znalo o molekularnoj građi jonskih kanala, posebno o I_{kr} kalijumskoj struji u srcu i hERG kanalu koji posreduje u njenom prenošenju. I_{kr} struja se smatra jednim od činilaca odgovornih za proaritmogeno dejstvo antiaritmika koje se kod I grupe manifestuje kontinuiranim ventrikularnim tahikardijama i širokim QRS-kompleksom. Navedeni rezultati CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) studije doprineli su da se upotreba antiaritmika Ic klase u kliničkoj praksi smanji, a neki od njih i povuku iz upotrebe (Echt i sar., 1991). Otvorio se širi prostor za amjodaron, antiaritmik III grupe, koji se afirmiše kao pouzdan lek

u terapiji aritmija. Međutim, srčanu smrt kao posledicu ventrikularne tahikardije ili fibrilacije amjodarom smanjuje, ali ne u očekivanom procentu. U kliničkim studijama WPW (*Wolff-Parkinson-White*) sindroma se pokazalo da amjodarom može biti samo alternativni lek antiaritmikima Ic grupe. Navedene činjenice išle su u prilog povratka propafenona u kliničku praksu.

Danas se propafenon smatra relativno bezbednim lekom za supresiju supraventrikularnih aritmija, uključujući WPW sindrom i recidive atrijalne fibrilacije. Jedni ga preporučuju samo kod bolesnika sa paroksizmalnom supraventrikularnom tahikardijom kod kojih nema strukturnih oštećenja srca, a drugi ga svrstavaju u lek izbora ("*tableta u džepu*") kod bolesnika sa kratkotrajnom atrijalnom fibrilacijom (Kažić T, 2004). Pored modulacije jonskih kanala, propafenon modulira i aktivnost P-glikoproteina. Devedesetih godina prošlog veka postaje model molekula u studije razvoja rezistencija na lekove (*multidrug-resistant study*) (Chiba i sar., 1995). Sintetisani analozi su potencijalni antikancerski i antimalarijski lekovi (Loves i sar., 2011).

Mali je broj literaturnih podataka koji govore o potencijalnoj antiaritmijskoj aktivnosti do sada sintetisanih propafenonskih derivata (Franke i sar., 1985; Lotz i sar., 1994). S druge strane novija istraživanja koja su bazirana na *in silico* metodama pokazuju da u modulaciji aktivnosti jonskih kanala, pored polarnih interakcija, ključno mesto zauzimaju i hidrofobne π - π i π -katjon interakcije. Ove činjenice su nas navele na ideju da sintetišemo derivate kod kojih će biti modifikovan terminalni benzilni ostatak molekula propafenona (slika 1B) što bi moglo da utiče na njegovu modulatornu aktivnost i selektivnost prema jonskim kanalima, pa samim tim i na neželjene efekte koje ovaj lek ispoljava u terapiji aritmije.

Materijal i metode rada / *Material and methods*

Eksperimentalne životinje / *Experimental animals*

Ispitivanje antiaritmijskog potencijala novosintetisanih derivata propafenona sprovedeno je na pacovima soja *Wistar*, muškog pola, telesne mase 210-330 g, odgajanih u vivarijumu Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Životinje su držane u individualnim kavezima, standardnih dimenzija. U prostoriji u kojoj su boravile životinje zoohigijenski i mikroklimatski uslovi su odgovarali propisanim standardima. Sve životinje su hranjene briketiranom, potpuno krmnom smešom za ishranu laboratorijskih životinja, standardnog higijenskog i sirovinskog sastava. Životinje su imale slobodan pristup hrani i vodi tokom celog perioda ispitivanja (*ad libitum*). Eksperimentalne procedure su izvođene prema Direktivi Evropske unije (*The European Council Directive of November 24, 1986; 86/609/EEC*). Ispitivanja su odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, broj 119-01-158/2012-09.

Priprema rastvora za ispitivanje / Preparation of solutions for testing

U ispitivanju antiaritmijskog potencijala novosintetisanih derivata korišćena su sledeća jedinjenja: propafenon-hidrochlorid (Hemofarm, Vršac, Srbija), akonitin (Sigma Aldrich, Steinheim, SAD), uretan (etil karbamat), (Sigma Aldrich, Steinheim, Nemačka), Heparin® (heparin-natrijum) 5000 ij/ml (Galenika A.D., Beograd, Srbija) i novosintetisani derivati: 5OF (3-(2-fluoro-fenil)-1-[2-(2-hidroksi-3-propilamino-propoksi)-fenil]-propan-1-on), 5PF (3-(4-fluoro-fenil)-1-[2-(2-hidroksi-3-propilamino-propoksi)-fenil]-propan-1-on). Za pripremu rastvora kao rastvarači korišćeni su: etanol 96% (Zorka Pharma, A.D., Srbija), 0,9% natrijum-hlorid, rastvor za infuziju (Zdravlje A.D., Leskovac, Srbija), voda za injekcije (Velefarm A.D., Beograd, Srbija), 65% azotna kiselina (Merck, Darmstadt, Nemačka), dimetilsulfoksid (DMSO) za biološka ispitivanja, čistoća $\geq 99,5$ (Sigma Aldrich, Steinheim, Nemačka). U pripremi rastvora korišćena je Vortex mešalica sa fiksnom brzinom (AM-TAST Vortex (fix speed), SAD).

Osnovni rastvor akonitina priprema se u 0,1 mol/l HNO_3 u koncentraciji od 100 $\mu\text{g/ml}$. Rastvor se čuva u sudovima od tamnog stakla, zaštićeno od svetlosti i na temperaturi 4-8°C. Rastvor je stabilan 10 dana. Osnovni rastvori propafenon-hidrochlorida, 5OF i 5PF derivata pripremaju se u koncentraciji od 10 mg/ml tako što se 50 mg ispitivanog jedinjenja, prenese u odmerni sud od 5 ml, doda 1 ml DMSO, mućka na Vortex-u do rastvaranja, a zatim sud dopuni vodom za injekcije. Od pripremljenih rastvora sa vodom za injekcije prave se radna razblaženja propafenon-hidrochlorida 5OF i 5PF derivata u koncentracijama od 2 mg/ml, 4 mg/ml i 6 mg/ml. Ispitivanja su izvedena uz pomoć EKG aparata (Hellige Simpliscraptor EK31, Nemačka), transdjuser za krvni pritisak (Ugo Basile Standard pressure transducer, Italija), a rezultati su beleženi uz pomoć jednokanalnog pisača (Ugo Basile, Unirecord, One Channel, Italija) na EKG papiru (Hellige GOLD EK 100/ EK31 pisač, 50 mm x 60 mm, VeleBit d.o.o., Novi Sad, Srbija).

Eksperimentalna procedura ispitivanja uloge sintetisanih derivata da zaustave aritmiju indukovanu i.v. aplikacijom akonitina /

Experimental procedure for testing the role of synthesized derivatives in stopping the arrhythmia induced by i.v. aconitine application

U ispitivanju uloge propafenona i fluoriranih derivata (5OF i 5PF) da zaustave aritmiju indukovanu i.v. aplikacijom akonitina primenjen je akonitinski test koji se izvodi na pacovima prethodno anesteziranim intraperitonealnom (i.p.) aplikacijom 20% rastvora uretana u dozi od 1,0 g/kg, čime se obezbeđuje duboka anestezija sa minimalnim depresornim efektima na kardio-vaskularni i respiratorni sistem (Field i sar., 1988). Nakon gubitka refleksa uspravljanja životinja se postavlja na leđa na podlogu sa kontrolisanom temperaturom ($37 \pm 1^\circ\text{C}$). Posle 3-5 min. od aplikacije anestetika životinja ulazi u anesteziju, što se proverava štipanjem ekstremiteta koje dovodi do povlačenja ekstremiteta. Potom se izvodi hiruška intervencija koja uključuje sledeće procedure: a) medijalni rez na vratu, prepari-

sanje traheje i traheotomiju; b) preparisanje desne jugularne vene i postavljanje polietilenske venske kanile; c) preparisanje leve karotidne arterije i postavljanje polietilenske arterijske kanile. Preko kanile uvedene u jugularnu venu životinji se ubrizga 50 µl rastvora heparina (1:10) i 50 µl fiziološkog rastvora. U sva četiri ekstremiteta potkožno se uvuku elektrode povezane sa elektrokardiografom. Pre samog eksperimentalnog izvođenja akonitinskog testa i povezivanja preparisane životinje sa elektrokardiografom i transdjuserom, aparatura se ispere i ispunji rastvorom heparina (1:100) kojim se na taj način kalibriše nivo žive u manometru.

Eksperimentalna procedura obuhvata četiri ispitivane grupe: akonitinsku, propafenonsku, 5OF i 5PF grupu. Tokom perioda adaptacije životinje (30 minuta) kontinuirano se prati promena krvnog pritiska i na svakih 10 minuta registruje na EKG zapis (II bipolarni odvod), a neposredno pre aplikacije akonitina registruje se EKG zapis na kome se određuje frekvencija srčanog rada koja predstavlja kontrolnu frekvenciju u datoj grupi.

Preko kanile uvedene u jugularnu venu aplikuje se rastvor akonitina u dozi 60 µg/kg t.m., 50 µl fiziološkog rastvora i prvih 5 minuta neprekidno prati promena srčanog ritma (II bipolarni odvod), a posle 5 minuta na svaki minut. Beleži se pojava prve ventrikularne ekstrasistole (VES) kao znak da je došlo do promene srčanoga ritma (slika 2). Istovremeno se preko transdjusera prati promena arterijskog pritiska.



Slika 2. EKG pacova (II odvod) a) normalan sinusni ritam pre aplikacije akonitina; b) pojava ventrikularnih ekstrasistola indukovanih i.v. aplikacijom akonitina

Figure 2. ECG of rats (II drain) a) normal sinus rhythm before aconitine application; b) appearance of ventricular extrasystoles induced by i.v. aconitine injection

U akonitinskoj grupi EKG zapis se prati 60 minuta od aplikacije akonitina ili do pojave ravne linije na zapisu koja ukazuje da je nastupila smrt. Arterijski pritisak se neprekidno prati tokom eksperimenta. U preostale tri grupe životinja (propafenonska, 5OF i 5PF), 10 s od registrovanja VES, preko kanile uvedene u jugularnu venu aplikuje se odgovarajuća doza ispitivanog jedinjenja (4 ili 6 mg/kg t.m.). Promena srčanog ritma prati se neprekidno prvih 5 minuta od aplikacije, a zatim na svaki minut sve do uspostavljanja sinusnog ritma; 60 minuta od aplikacije ispitivanog jedinjenja ili do pojave ravne linije na EKG zapisu.

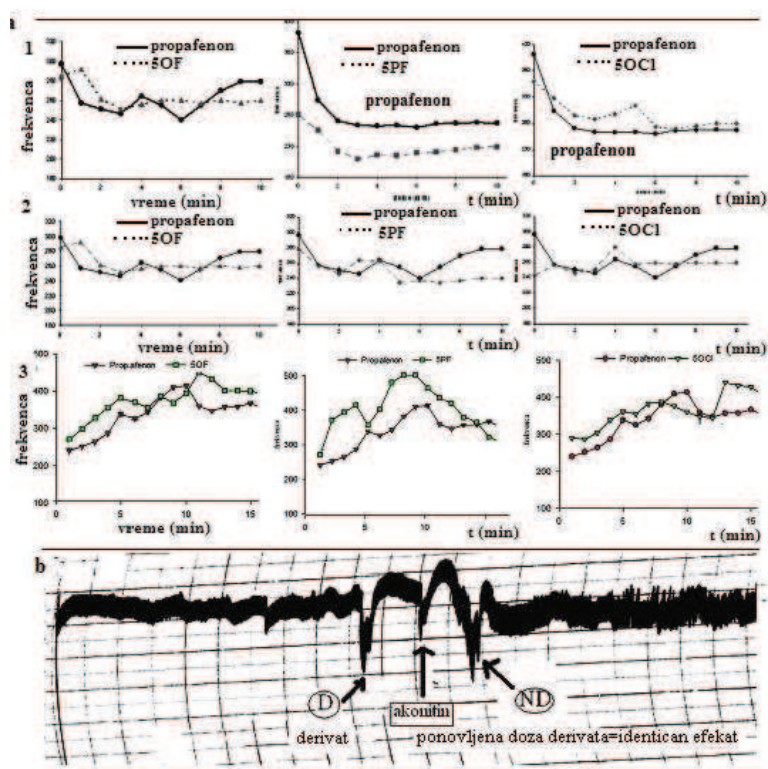
Po okončanju eksperimenta životinje se žrtvuju iskrvarenjem koje se sprovodi presecanjem karotidne arterije, pri čemu se životinja nalazi u dubokoj anesteziji. Nakon iskrvarenja životinje smrt je konstatovana na osnovu prestanka disanja i rada srca. Kod životinje nastupa mrtvačka ukočenost (*rigora mortis*).

Rezultati i diskusija / Results and Discussion

Rezultati ispitivanja terapijske uloge propafenona i njegovih fluoriranih derivata (5OF i 5PF) predstavljeni su u tabeli 1 kao vreme i procenat preživljavanja životinja tokom eksperimenta.

Tabela 1. Vreme i procenat preživljavanja životinja tokom ispitivanja terapijske uloge propafenona, 5OF i 5PF derivata /
Table 1. Time and percentage of survival of animals during the investigation on therapeutic role of propafenone, 5OF and 5PF derivatives

Doza / Dosage	Propafenon vreme i % preživljavanja / Propafenone time and % of survival	5OF vreme i % preživljavanja / 5OF time and % of survival	5PF vreme i % preživljavanja / 5PF time and % of survival
4 mg/kg	690 ± 297 0%	360 ± 97,2 0%	665 ± 416,2 0%
6 mg/kg	150 ± 14,1 0%	120 ± 17,3 0%	3000 ± 0 100%



Slika 3. a) Promene srčane frekvence u svakoj od ispitivanih grupa u odnosu na propafenonsku u sve tri ispitivane doze (1)-doza 6 mg/kg; (2)-doza 4 mg/kg i (3)-doza od 2 mg/kg. b) zapis krvnog pritiska pacova, pre u toku i posle aplikacije ispitivanog jedinjenja i akonitina

Figure 3. a) Changes in heart rate in all the groups in regard to propafenone one, concerning all the three tested doses (1)-dose 6 mg/kg; (2)-dose 4 mg/kg and (3)-dose 2 mg/kg, b) record of the rats blood pressure, before, during and after application of the tested compound and aconitine

Ovim radom obuhvaćeno je ispitivanje potencijala novosintetisanih fluoriranih derivata propafenona da zaustave aritmiju indukovanu akonitinom. Poremećaji srčanog ritma se uglavnom ispituju na glodarima (zamorčići, pacovi ili miševi), a ređe na psima i svinjama. Kao eksperimentalni model izabran je akonitinski test na pacovu soja Wistar. Ispitivanje je izvedeno po protokolu (uz manje modifikacije) koji su opisali Bartosova i saradnici (Bartosova i sar., 2007). Kako primarni antiaritmijski efekat propafenon ostvaruje blokirajući natrijumske voltažne kanale tip 1.5 u srcu opravdana je primena akonitinskog testa u ispitivanju antiaritmijeskog potencijala sintetisanih derivata.

U eksperimentalnim modelima aritmije za hemijsku indukciju aritmije uglavnom se koriste simpatomimetici (adrenalin), kardiotionični glikozidi (ouabain, digoksin) ili alkaloidi (akonitin, veratridin). Efekat i doza koja dovodi do željenog efekta u hemijskoj indukciji aritmije prvenstveno zavisi od vrste i soja životinje koja se koristi u izabranom modelu.

U ispitivanjima antiaritmijeskog potencijala propafenona i fluoriranih derivata, aritmija je indukovana dozom akonitina od 60 µg/kg t.m., za koju je eksperimentalno (u kontrolnoj grupi životinja) potvrđeno da dovodi do vidnog poremećaja srčanog ritma u kratkom vremenskom periodu. Nastale tahiaritmije vremenom prati otežano disanje i pojačana salivacija. Traheotomijom koja je izvedena u fazi pripreme eksperimentalne životinje za ispitivanje ovi efekti su u zavisnosti od doze koja se ispituje ublaženi ili otklonjeni. Efekat hipotermije je prevaziđen u periodu adaptacije životinje u kome se ona nalazila na podlozi sa kontrolisanom temperaturom od $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Dozom akonitina od 60 µg/kg t.m. aplikovanom *i.v.* bolus injekcijom indukovane su ventrikularne aritmije. Nakon 10 sekundi od pojave prve VES na EKG zapisu aplikovana je ispitivana doza od 4 ili 6 mg/kg t.m. oba fluorirana derivata i osnovnog jedinjenja propafenona. Propafenon kao i 5OF derivat nisu uspjeli da zaustave indukovanu aritmiju, bez obzira na primenjenu dozu (preživljavanje 0%), dok su nakon aplikacije 5PF derivata u dozi od 6 mg/kg t.m. sve životinje koje su primale navedenu dozu preživele, uz povremeno vraćanje sinusnog ritma (tabela 1). Pretpostavlja se da je doza od 4 mg/kg t.m. nedovoljna da zaustavi aritmiju indukovanu akonitinom ili doza akonitina od 60 µg/kg t.m. dovodi do takvih konformacionih promena u kanalu da je vezivanje derivata za kanal onemogućeno. Doza od 6 mg/kg t.m. propafeno-

na i 5OF derivata indukuje aritmiju tako da se njihov proaritmogeni efekat praktično adiran sa efektima akonitina. 5PF derivat je ublažio efekte akonitina, jer u poređenju sa propafenonom pokazuje veći afinitet za Na_v kanale u srcu. 5PF derivat je i jedini derivat čije je efekte lidokain u *in vitro* ispitivanjima antagonizovao (granica statističke značajnosti) (Ivković i sar., 2012).

Zaključak / Conclusion

Primenom akonitinskog testa u *in vivo* eksperimentima ispitivan je antiaritmijski potencijal fluoriranih derivata propafenona. Derivat 5PF pokazuje određeni potencijal sprečavanja poremećaja srčanog ritma indukovanih akonitinom što se istom dozom 5OF derivata ili propafenona ne postiže.

NAPOMENA / ACKNOWLEDGEMENT:

Rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (brojevi projekata TR 31020 i OI 172041). Zahvaljujemo gospođi Mileni Zabunović za tehničku pomoć tokom ove studije. /

The work was funded by the Ministry of Education, Science and Technological Development (Projects TR 31020 and OI 172041). Special thanks to Mrs Milena Zabunovic for technical assistance throughout the study.

Literatura / References

1. Bartosova L, Novak F, Bebarova M, Frydrych M, Brunclik V, Opatrilova R, Kolevska J, Mokry P, Kollar P, Strnadova V, Suchy P. Antiarrhythmic effect of newly synthesized compound 44Bu on model of aconitine-induced arrhythmia – compared to lidocaine. *Eur J Pharmacol* 2007; 575(1-3): 127-33.
2. Batovska DI, Todorova TI. Trends in Utilization of the Pharmacological Potential of Chalcones. *Current Clinical Pharmacology* 2010; 5: 1-29.
3. Chiba P, Burghofer S, Richter E et al. Synthesis, Pharmacologic Activity and Structure-Activity-Relationships of a Series of Propafenone-Related Modulators of Multi-Drug-Resistance. *J Med Chem* 1995; 38: 2789-93.
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo; the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
5. Field KJ, Lang CM. Hazards of urethane (ethyl carbamate): a review of the literature. *Laboratory Animals* 1988; 22: 255-62.
6. Fischer M. Propafenone-a new generation anti-arrhythmia agent. *Med Klin* 1980; 75: 39-41.
7. Franke A, Müller J, Helmut L et al. Aminopropanol derivatives of 2-hydroxy- β -phenyl-propionophenones, pharmaceutical compositions and use, 1985. United States Patent 4, 540, 697.
8. Ivković B, Vladimirov S, Novaković R et al. The novel phenylpropionophenone derivatives induced relaxation of isolated rat aorta. *Arzneimittelforschung* 2012; 62(7): 345-50.
9. Jabeen I, Pleban K, Rinner U, Chiba P, Ecker GF. Structure-activity relationships, ligand efficiency, and lipophilic efficiency profiles of benzophenone-type inhibitors of the multidrug transporter P-glycoprotein. *J Med Chem* 2012; 55(7): 3261-73.
10. Jawinska-Tamawska E, Orzechowska-Juzwenko K, Niewinski P et al. The influence of CYP2D6 polymorphism on the antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with paroxysmal

atrial fibrillation during 3 months propafenone prophylactic treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 36: 288-92.

11. Kažić T. Lekovi protiv aritmije u: *Klinička Kardiovaskularna farmakologija*, Urednik, Kažić T, Ostojić M, Integra, Beograd, 2004: 407-48.
12. Lotz B, Greier G. Aryloxalkylamine derivatives and uses thereof, 1994. United States Patent, 5, 334, 602.
13. Lowes DJ, Guiguemde WA, Connelly MC, et al. Optimization of propafenone analogues as anti-malarial leads, *J Med Chem* 2011; 54(21): 7477-85.
14. Virginia Commonwealth University, The Chemical/Biological Safety Section (CBSS) of the Office of Environmental Health and Safety, Working with Urethane, 2006. Accessed May 13, 2006.

ENGLISH

TESTING OF NEWLY SYNTHESIZED PROPAFENONE DERIVATIVES ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY IN ACONITIC MODEL OF CARDIAC ARRHYTHMIA IN RATS

**Ivković Branka, Gojković-Bukarica Ljiljana, Novaković Radmila, Čupić V.,
Vladimirov S., Živanović V., Šćepanović R.**

By applying of aconitic test in in vivo experiments in rats under deep anesthesia, there was investigated the antiarrhythmic potential of newly synthesized fluorinated derivatives of propafenone. The animals were divided into four experimental groups. The first (aconitine group) was treated with aconitine at a dose of 60µg/kg, which led to pronounced cardiac rhythm disorder in a short period of time. The appearance of ventricular extrasystole (VES) was taken as a parameter for ascertainment of cardiac rhythm disorder. The remaining three animal groups were taken for testing the potential of propafenone and propafenone fluorinated derivatives to stop the arrhythmia, and which was induced by i.v. aconitine injection (60µg/kg). Propafenone, as well as 5OF derivative, did not convert the disturbed cardiac rhythm (survival of animals was 0%). By applying 5PF derivative in a dose of 6 mg/kg, the animals survived with occasional establishment of sinus rhythm.

Key words: antiarrhythmics, aconitic test, ion channels.

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВНОВЬ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПАФЕНОНА ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ АКОНИТОВОЙ АРИТМИИ СЕРДЦА У КРЫС**

**Ивкович Бранка, Гойкович-Букарица Лиляна, Новакович Радмила, Чупич В.,
Владимиров С., Живанович В., Шчепанович Р.**

Путем использования аконитового теста в ходе *in vivo* экспериментов на крысах, подвергнутых глубокой анестезии, исследовался антиаритмический потенциал вновь синтезированных фторированных производных пропафенона. Животные были разделены на четыре экспериментальные группы. Первая группа (аконитовая группа) получила дозу аконита 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, вызывающую выраженные нарушения сердечного ритма в течение короткого временного периода. В качестве параметра регистрации нарушений сердечного ритма было взято появление вентрикулярной экстрасистолии (VES). Остальные три группы составляли животные, на которых исследовался потенциал пропафенона и фторированных производных пропафенона с целью прекращения аритмии, вызванной введением *i.v.* аконита (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Пропафенон, а также производное 5OF, не смогли изменить нарушенный сердечный ритм (выживаемость крыс 0%). При введении дозы производного 5PF 6 мг/кг животные выжили при периодическом восстановлении синусового ритма.

Ключевые слова: антиаритмики, аконитовый тест, ионные мембраны