

В. М. САМВЕЛЯН, Н. Г. АГАДЖАНОВА

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОСТРОЙ ПЕРЕГРУЗКЕ СЕРДЦА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

В течение почти двух веков сердечные гликозиды широко применяются в кардиологической клинике и в настоящее время по-прежнему остаются одним из наиболее эффективных средств при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, но механизм действия их на гемодинамику все еще не полностью выяснен.

Первые исследования действия сердечных гликозидов на изолированной полоске «недостаточной» папиллярной мышцы кошки показали, что уабаин усиливает ее сокращение [15]. Подобные данные на животных и в клинике были получены многими авторами [11, 13, 14].

Однако исследования последних лет [10, 12] совершенно определенно показали кардиотоническое действие сердечных гликозидов на сердце людей и животных, не имеющих недостаточности кровообращения, и доказали, что эффект этот по своему существу первичный и не связан с изменением ритма.

Таким образом, кардиотонический эффект сердечных гликозидов может реализоваться первично и независимо от частоты сердцебиений. Это является более надежным критерием при оценке эффективности гликозидотерапии, чем урежение ритма.

Целью настоящей работы являлось изучение сравнительной активности строфантина и нового немецкого гликозида—16-ацетилгитоксина (291—Na4) на сократительную функцию сердца при острой его перегрузке и выраженной недостаточности миокарда по А. Л. Микаеляну [7].

Методика. Опыты проводились на 95 белых крысах и 25 кроликах, весом 150—300 г и 1,5—2 кг соответственно. Коарктацию брюшной аорты производили у крыс по методике А. Везпак в модификации А. Х. Когана, стеноз аорты у кроликов—по методике Ф. З. Меерсона.

Крыс брали в острый опыт через 4 дня и 6 месяцев после коарктации, а кроликов—через 1 год. Наличие гипертрофии определяли по величине сердечного коэффициента. Проводилось также гистологическое изучение миокарда.

Животных наркотизировали смесью уретана и хлоралозы (1 г/кг—50 мг/кг соответственно). В условиях искусственного дыхания вскрывали грудную клетку на уровне 2—6-го ребер. Давление в левом желудочке сердца и общее артериальное регистрировали электроманометром венгерского 5-канального электрокардиографа типа ЭКГ—5—01 при помощи специальных полиэтиленовых катетеров. Одновременно проводили запись ЭКГ в I стандартном отведении. Препараты вводились в яремную вену: крысам—0,1 мг/кг, а кроликам—0,03 мг/кг.

По кривой давления определяли следующие показатели:

1. P —максимальное давление, характеризующее величину систолического давления в левом желудочке.
2. t —время развития максимального систолического давления в левом желудочке (время от начала систолы до пика P).
3. Среднюю скорость развития внутрижелудочкового давления, которую получали делением P на t .
4. Индекс сократимости [17] вычисляли по формуле $\frac{dP/dt}{P}$, где dP/dt —скорость подъема максимального давления в полости желудочка, P —максимальное давление. Индекс сократимости (ИС) характеризует скорость сократительного процесса.
5. Максимальную интенсивность функционирования структур—ИФС, предложенную Ф. З. Меерсоном. Она характеризует функциональные возможности единицы мышечной ткани сердца и вычисляется отношением P к весу левого желудочка.

Результаты опытов. У контрольных животных до введения изучаемых препаратов P составляло 100 ± 4 мм рт. ст., без существенных колебаний. После введения препаратов каких-либо значительных изменений гемодинамических показателей не отмечалось ($P > 0,05$).

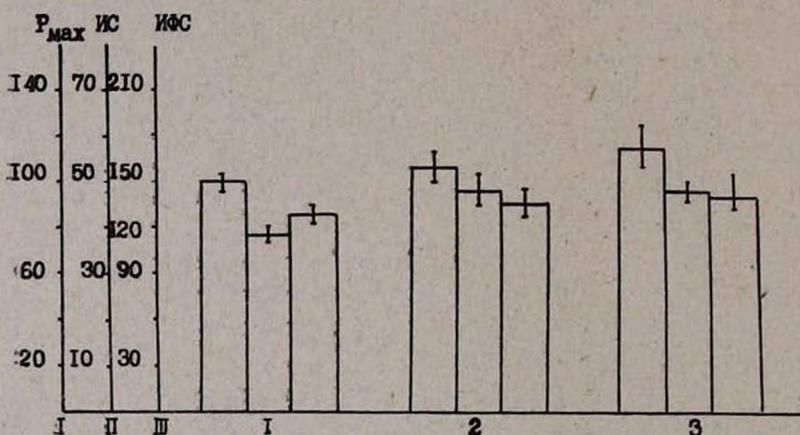


Рис. 1. Показатели сократительной способности левого желудочка сердца контрольных крыс. Первая шкала— P максимальное ($P_{\max}$), вторая шкала—индекс сократимости (ИС), третья шкала—интенсивность функционирования структур (ИФС). 1—показатели контрольной группы; 2—после введения строфантина; 3—после введения 16-ацетилгитоксина (291—Na 4).

Различие в воздействии строфантина и нового немецкого гликозида у кроликов недостоверно ($P > 0,5$), однако у крыс после введения 16-ацетилгитоксина отмечалось более значительное, статистически достоверное ($P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно) повышение максимального давления в левом желудочке на 15 мм рт. ст. и ИФС на 16%.

В состоянии острой перегрузки сердца (аварийная стадия по Ф. З. Меерсону) у крыс $P_{\max}$ было понижено, по сравнению с контрольными животными, и составляло $80 \pm 3,5$ мм рт. ст., время подъема давления было удлинено на 50% ($P < 0,01$), скорость подъема давления и индекс

сократимости резко снижены (на 65%, $P < 0,05$ и 56%, $P < 0,001$, соответственно), а ИФС, напротив, значительно повышена: (на 35%, $P < 0,001$). Введение строфантина и 291—Na4 приводило к значительному повышению $P_{\text{макс}}$ (на 20 мм рт. ст., $P < 0,001$), незначительному повышению скорости сокращения (на 21%, $P < 0,05$), индекса сократимости (на 13%, $P < 0,1$) и ИФС на 9% ($P < 0,5$).

У животных с острой перегрузкой сердца вводимые гликозиды, даже в минимальных терапевтических дозах, после кратковременного увеличения показателей сократительной силы сердца вызвали быстрое падение общего артериального и внутрижелудочкового давления, в то время как у контрольных животных в эксперименте в течение часа и более заметных ухудшений кровообращения не наблюдалось.

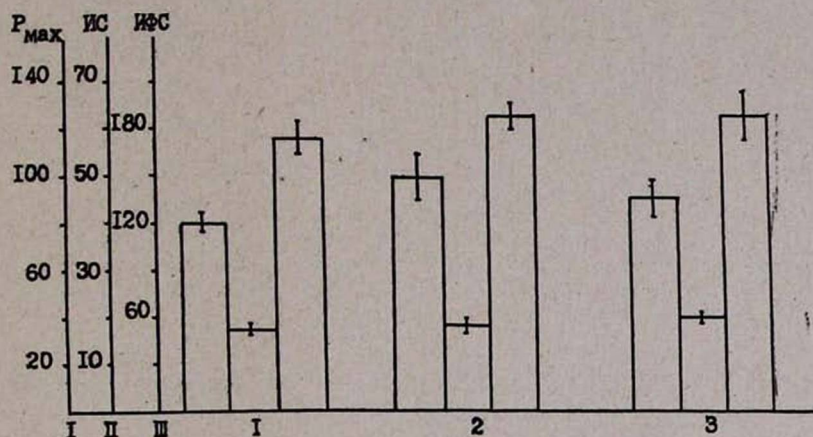


Рис. 2. Показатели сократительной способности левого желудочка сердца крыс в стадии острой перегрузки сердца. Первая шкала— $P_{\text{макс}}$; вторая—ИС; третья—ИФС. 1—контроль; 2—после введения строфантина; 3—после введения 291—Na 4.

В стадии выраженной недостаточности миокарда у крыс и кроликов имелись значительные изменения сократительной функции миокарда, что выражалось в изменении большинства изучаемых показателей. У крыс $P_{\text{макс}}$ не отличалось от нормы (105 ± 5 мм рт. ст.). Однако время подъема давления удлинялось на 18% ($P < 0,01$), а скорость сокращения, индекс сократимости и ИФС были снижены соответственно на 20% ($P < 0,01$), 23% ($P < 0,05$) и 20% ($P < 0,001$).

У кроликов, по сравнению с контролем, отмечалось более значительное изменение гемодинамических показателей: максимальное давление в левом желудочке повышалось на 47% ($P < 0,01$), время подъема давления удлинялось на 50% ($P < 0,001$), скорость подъема давления и индекс сократимости снижались на 30% ($P < 0,5$).

В этой стадии как строфантин, так и 291—Na4 у животных обеих групп вызвали примерно одинаковые изменения гемодинамических показателей: $P_{\text{макс}}$ повышалось на 30% ($P < 0,001$), время подъема давления укорачивалось на 20% ($P < 0,05$), повышалась скорость подъема

давления на 50% ($P < 0,01$), индекс сократимости на 30% ($P < 0,05$) и ИФС на 20% ($P < 0,001$) (рис. 3).

Различия между активностью строфантина и 291—Na4 у крыс не было обнаружено, однако у кроликов 291—Na4 вызывал более значительное увеличение вышеперечисленных показателей ($P < 0,05$).

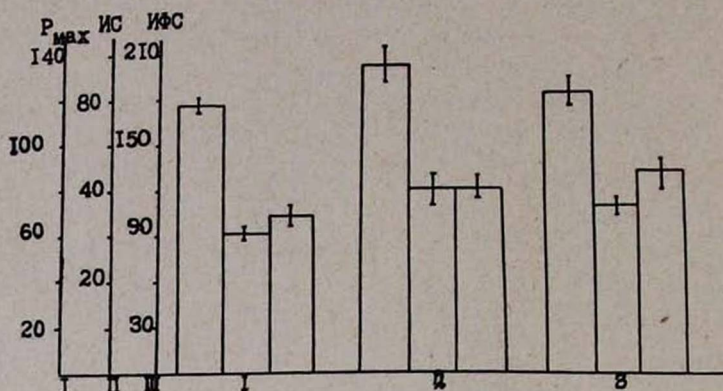


Рис. 3. Показатели сократительной способности левого желудочка сердца крыс при выраженной недостаточности миокарда (стадия хронической недостаточности). Первая шкала— P_{max} , вторая—ИС; третья—ИФС. 1—контроль; 2—после введения строфантина; 3—после введения 291—Na 4.

В стадиях острой перегрузки сердца и выраженной недостаточности миокарда препарат 291—Na4 вызывал более продолжительный кардиотонический эффект, чем строфантин. Латентный период развития эффекта препарата 291—Na4 был несколько больше, чем строфантина.

Обсуждение результатов. Изучение действия сердечных гликозидов у нормальных животных, при острой перегрузке сердца и выраженной недостаточности миокарда, показало различие в их действии в зависимости от состояния гемодинамики. В норме сердечные гликозиды не оказывали какого-либо существенного влияния на сократительную функцию миокарда, что подтверждено и в ряде других работ [9, 16].

В условиях же острой перегрузки сердца сердечные гликозиды существенно влияют на гемодинамику: повышаются P_{max} , индекс сократимости, ИФС. Однако кратковременность действия сердечных гликозидов в этой стадии и даже (в некоторых случаях) их кардиотоксический эффект в наших экспериментах, вероятно, можно объяснить тем, что увеличение интенсивности функционирования структур, наблюдаемое в этой стадии, влечет за собой не только значительное уменьшение количества гликогена, но и вызывает заметные сдвиги в ферментативных системах, приводя к повышению чувствительности миокарда к гликозидам [2].

В стадии выраженной недостаточности миокарда у крыс и кроликов наблюдалось понижение сократительной функции миокарда, по сравнению с нормой. Известно, что при равных нарушениях функции и структуры миокарда может наблюдаться либо полная клиническая компенса-

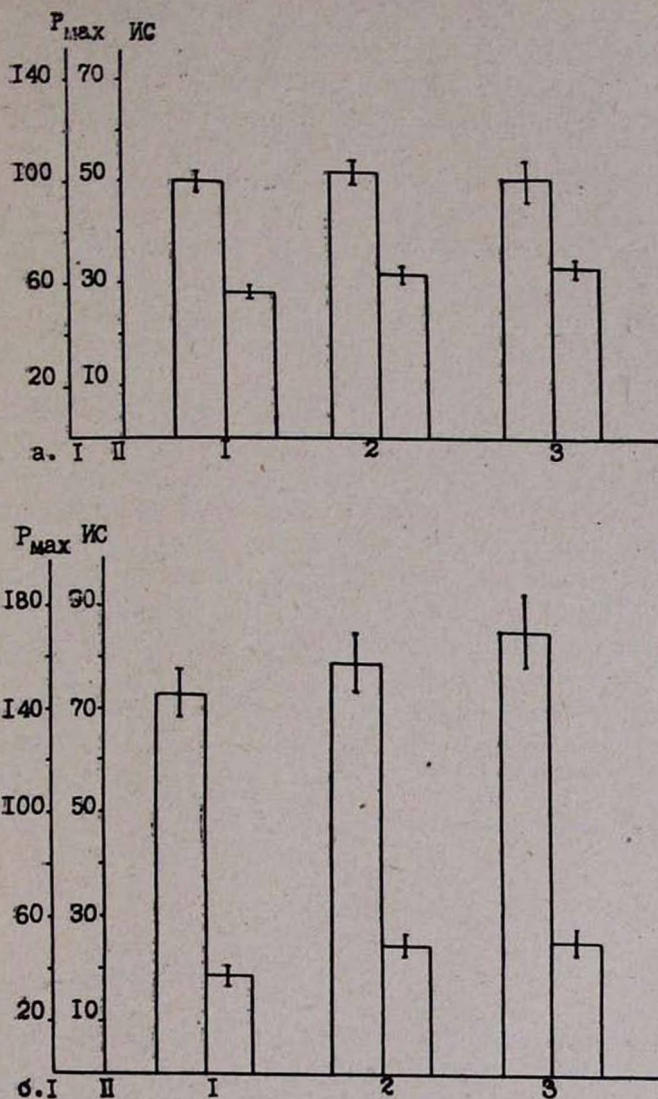


Рис. 4. Показатели сократительной способности левого желудочка сердца кролика в норме (а) и при выраженной недостаточности миокарда (б). Первая шкала— P_{max} вторая—IS. 1—контроль; 2—после введения строфантина; 3—после введения 291-Na 4.

ция, либо недостаточность кровообращения в зависимости от величины падающей на миокард нагрузки. В наших опытах, проведенных в условиях физиологического покоя, наблюдалась еще полная компенсация, хотя скорость сокращения, индекс сократимости и ИФС были ниже, чем у интактного миокарда. Однако возможно, что повышение нагрузки у этих животных могло бы привести к хронической недостаточности сердца с признаками недостаточности кровообращения в большом круге.

Введение строфантина и 291—Na4 в значительной степени устраняло нарушение сократительной функции сердца: строфантин, мобилизуя через катионный механизм взаимодействие активных центров миофибриллярных и актиновых нитей и вызывая положительный инотропный эффект, приводит к увеличению силы и скорости сокращения.

Нужно отметить, что в опытах на крысах, как в острой, так и в хронической стадиях не наблюдалось существенного различия между кардиотоническим эффектом строфантина и 16-ацетилгитоксина. В опытах на кроликах с выраженной недостаточностью миокарда наблюдалось преимущество кардиотонического действия 291—Na4, по сравнению со строфантином, что, по мнению W. Forster, объясняется структурными особенностями молекулы гитоксина.

В развитии недостаточности миокарда могут участвовать различные этиологические факторы, выявление которых представляет не только большой научный интерес, но и имеет важное практическое значение. Это диктуется в первую очередь тем, что нередко в клинической практике у различных больных при одной и той же степени недостаточности кровообращения широко применяемые кардиальные препараты оказывают неодинаковый эффект. Исходя из этого, можно прийти к заключению, что при лечении сердечными гликозидами необходимо наряду с другими факторами учитывать вид недостаточности миокарда, а также, вероятно, необходимо пересмотреть терапевтические дозы этих препаратов при различных видах недостаточности миокарда.

Институт кардиологии
и сердечной хирургии МЗ Арм. ССР

Поступило 5/III 1969 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ն. Գ. ԱՂԱՋԱՆՈՎԱ

ՍՐՏԻ ՍՈՒՐ ԳԵՐԾԱՆՐԱԲԵՌՆՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՄԻՈԿԱՐԴԻ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՍՐՏԱՅԻՆ ԳԼՅՈՒԿՈՋԻԴՆԵՐԻ ԱԶԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սրտի սուր գերլարվածության ժամանակ կծկողական ֆունկցիայի արտահայտված իջեցման ֆոնի վրա չի դիտվում ստրոֆանտինի և 16-ացետիլգիտոքսինի պարզ կարդիոլոգիական էֆեկտ:

Միոկարդի անբավարարության ստադիայում ստրոֆանտինը և 16-ացետիլգիտոքսինը նշանակալի աստիճան հեռացրել են միոկարդի կծկողական ֆունկցիայի խանգարումները:

V. M. SAMVELIAN, N. G. AGADJANOVA

CERTAIN HEMODYNAMIC SHIFTS IN ACUTE HEART
OVERSTRAIN AND MYOCARDIAL FAILURE DUE TO CARDIAC
GLYCOSIDES

Summary

In acute heart overstrain on the background of a drastic decline in the contractile function no distinct cardiological effect of strophantine and 16-acetylgitoxine was observed. In myocardial failure the above preparations to a large extent removed the discomfiture of the myocardial contractile function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н. М. Тезисы докладов по проблеме механизмов фармакологических реакций. Рига, 1957, 36—37.
2. Дмитриева Н. М., Черкес А. И. Материалы Всесоюзной конференции фармакологов (тезисы докладов). Харьков, 1958.
3. Коган А. Х. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1961, 1, 112.
4. Меерсон Ф. З. Компенсаторная гиперфункция при недостаточности сердца. М., 1962.
5. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца. М., 1968.
6. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Погосян Л. А., Маслюк Б. И., Клыков Н. В. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов. М., 1968.
7. Микаелян А. Л. Кровообращение, 1969, 2, 2.
8. Тверская М. Я. Автореферат диссертации, 1949.
9. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств, 1963, 2, 372.
10. Benchimol A., Palmero H. A., Ligget M. S., Dimond G. Circulation, 1965, 32, 1, 84—85.
11. Bing R., Kako K. Circulation, 1961, 24, 2, 11, 483.
12. Braunwald E., Mason D. T., Ross Y. J. Medicine, 1965, 44, 3, 233—248.
13. Ferrer M. J., Cohroy R. Y., Harvey R. M. Circulation, 1960, 21, 372.
14. Green M. A., Gordon A., Boltax A. Am. Heart. J. 1961, 61, 622.
15. Gold H., Cattell M. Arch. Int. Med. 1940, 35, 2, 213—278.
16. Selzer A. et al. Brit. Heart J. 1959, 31, 335.
17. Veragut V. P., Kreinhüht H. P. Cardiologia, 1965, 47, 496.