

В. ФЕРСТЕР

К ФАРМАКОЛОГИИ 16-АЦЕТИЛГИТОКСИНА—НОВОГО ГЛИКОЗИДА СРЕДНЕГО ТИПА

Опыт показывает, что для оптимальной терапии хронической недостаточности сердечной мышцы необходимы следующие предпосылки:

1. Применение чистых гликозидов в дозировке с учетом разработанных Аугсбергером параметров;
2. Постоянная медикаментозная терапия для предупреждения состояния декомпенсации;
3. Хорошее действие кишечного поглощения, так как длительная терапия возможна лишь с помощью препаратов, вводимых *per os*.
4. Применение гликозидов с незначительным побочным действием.

Проведенные клинические исследования подтвердили предположение, что длительное воздействие дигиталис-гликозидов вызывает побочное действие в большей степени, чем гликозидов со средней или краткой длительностью воздействия (дигитоксин вызывает побочные действия в 20%, дигоксин и ланатозид С—приблизительно в 11%, а строфантин—только в 9% случаев). Для длительной терапии в будущем главным образом будут применяться гликозиды среднего типа, значительный недостаток которых заключается в их сравнительно плохой всасываемости (ланатозиды приблизительно только на 40%, дигоксин—около 60%).

Новый ацетилдигоксин-β по экспериментальным и клиническим исследованиям некоторых авторов, по сравнению с дигоксином, должен отличаться значительно лучшей всасываемостью (75—90%).

Исследования других авторов не подтвердили улучшенного всасывания ацетилдигоксина-β по сравнению с дигоксином и ацетилдигоксином-α.

Известно, что гитоксин—почти нерастворимый и при введении *per os* в условиях клиники недействующий препарат, с помощью перацетилирования он превращается в гликозид (пенгитоксин), отличающийся значительно лучшей растворимостью и всасываемостью. Пенгитоксин, с его долей затухания приблизительно в 10%, относится к длительно действующим гликозидам и при кишечном поглощении приблизительно в 62%, не лучше дигитоксина.

С 1961 г. мы проводим фармакологические исследования препарата 16-ацетилгитоксин (16-АГ)**—гликозида среднего типа. Результаты опы-

* О некоторых результатах докладывали Христоф и сотр. (1962), Ферстер и сотр. (1966а и б), Ферстер и сотр. (1968 г. б).

** Впервые описан Баумгартеном в 1962 г.

тов на животных и людях подтвердили хорошую его всасываемость (80—90%).

Методика. Минимальную дозу внутривенного вливания LD_{100} для морских свинок и кошек определяли с помощью растворов различной концентрации, при постоянной скорости вливания 2 мл/час. Морские свинки наркотизировались внутривенным введением 1,6 г/кг уретана, а кошки—введением гексобарбитала (90 мг/кг в/б или пентобарбитала (40 мг/кг в/б).

Таблица 1

Параметры токсичности препарата 16-ацетилгитоксин при его внекишечном и кишечном введении у морских свинок и кошек

Подопытные животные	Минимальная доза внутривенного вливания LD_{100}		В/в введение LD_{50}		В/б введение LD_{50}		Введение вн. дв. киш. LD_{50}		Введение пер. оз LD_{50}	
	2 мл/час мг/кг	н	мг/кг	н	мг/кг	н	мг/кг	н	мг/кг	н
Морские свинки	0,70	76	0,057 (0,55—0,60)	75	0,59 (0,52—0,67)	114	0,66 (0,61—0,72)	105	2,2 (1,7—2,6)	120
Кошки	0,41	35	0,215	35	не исслед.		0,23 (0,19—0,27)	31	0,41 (0,35—0,48)	23

Таблица 2

Кишечная всасываемость препарата у морских свинок и кошек

Подопытные животные	Метод пополнения г-строфантина				Метод Ротлина		Доля погл., %
	Доза, всprыскиваемая внутрь двенадцатиперстной кишки		Макс. поглщ. при вн. дв. к. час	Доля поглщ. %	Мин. доза внутривенного вливан. ЛД ₁₀₀ мг/кг	Мин. доза всprыск. вн. дв. к. ЛД ₁₀₀ мг/кг	
	мг/кг	% внутривенной дозы					
Морские свинки	0,25	44	2	100	—	—	—
Кошки	0,25	61	4	100	0,3	0,48	62

При длительном вливании проводилось дополнительное внутривенное всprыскивание 0,8 г/кг уретана. Среднее время вливания составляло для морских свинок 16—330 мин., а для кошек до 7,5 час. После применения самой низкой концентрации для морских свинок произошел обратный рост значения LD_{100} , так что можно указать минимальную летальную дозу. В опытах на кошках с уменьшением концентрации непрерывно снижалось значение LD_{100} . Следовательно, нельзя было определить минимальную дозу LD_{100} , так как более длительное время вливания связано со значительными методическими затруднениями.

При определении дозы внутривенного введения LD_{50} морским свинкам в состоянии эфирного опьянения через промежутки времени в 3 мин.

вспрыскивались увеличивающиеся дозы гликозида в ножные вены. Во всех опытах на морских свинках последующее наблюдение продолжалось в течение 24 часов, так как мы убедились, что при более продолжительных наблюдениях не отмечался летальный исход. Расчет всех значений LD_{50} проводился по Лихтфильду и Вилкоксону (1949 г.). При определении LD_{50} введением $reg os$ морским свинкам, не подвергаемым наркозу, давались увеличивающиеся дозы путем внутрибрюшинного введения.

Инъекции в двенадцатиперстную кишку проводились у морских свинок после вскрытия брюшной полости в состоянии неглубокого наркоза, а у кошек в состоянии гексобарбиталового наркоза (90 мг/кг в/б), причем всprysкивание осуществлялось под привратником, внизу, в двенадцатиперстную кишку. Морские свинки пробуждались по истечении 20—30 мин., а кошки—спустя несколько часов. В течение 7 дней проводились наблюдения за кошками. При введении гликозида в кишки или через рот животных 24 часа не кормили. Морским свинкам гликозид вводился через рот с помощью жесткого глоточного зонда, а кошкам—с помощью резинового шланга под неглубоким наркозом барбитуратом.

Определение максимальной доли кишечного поглощения препарата с помощью дополнительных опытов с г-строфантином проводилось у морских свинок натошак под уретановым наркозом, а у кошек под гексобарбиталовым наркозом.

Нельзя было провести обычное полное вливание LD_{100} в двенадцатиперстную кишку, так как животные вследствие очень хорошей всасываемости препарата часто не доживали до начала вливания г-строфантина. Это нас заставило вводить животным лишь дозу в 0,25 мг/кг, что для морских свинок составляло 36 % от внутривенного вливания LD_{100} или 44 % от внутривенного вливания LD_{50} , а для кошек—61 % от внутривенного вливания LD_{100} . По истечении 1, 2, 3, 4 и 16 час проводилось вливание г-строфантина ($3 \cdot 10^{-4}$ г/мл, при скорости вливания 2 мл/час)—до смерти животных. На основании разности доз г-строфантина, вводимых после предварительного лечения препаратом 16-АГ и без лечения этим препаратом, рассчитывалась доля поглощения.

Доля кишечного поглощения для кошек определялась также по методу Ротлина: по дозе минимального внутривенного вливания и введения в двенадцатиперстную кишку LD_{100} , при скорости вливания 10 мл/час и разных концентрациях гликозида. Оба значения были получены на различных концентрациях (при внутривенном введении с помощью $5 \cdot 10^{-5}$, а при введении в двенадцатиперстную кишку, вследствие замедленного поглощения, с помощью $2,5 \cdot 10^{-5}$ г/мл).

Оценка продолжительности действия препарата 16-АГ проводилась на основании повышающейся токсичности у морских свинок. Мы группам животных, по 10 морских свинок каждая, в промежутки одного часа внутрибрюшинно вводили определенные дозы препаратов 16-АГ (0,125 мг/кг) и ланатозида С (0,18 мг/кг), повторяя их 10 раз одна за другой. Эти дозы соответствовали 21 % от дозы внутрибрюшинного введения

ЛД₅₀. Препарат 16-АГ в виде партий А 106 и А 106 б был предоставлен в наше распоряжение д-р. Баумгартен—ФЕБ Изат Вернигероде. Собственными бумажно-хроматографическими испытаниями выявили загрязненность препарата незначительным количеством гитоксина. Обе партии препарата исследовались отдельно, путем проведения нескольких опытов. По обеим партиям препарата нельзя было установить никаких различных фармакологических результатов. Препарат 16-АГ для проведения испытаний растворялся в 10%-ном, а г-строфантин в 5%-ном этаноле. Г-строфантин предоставлен был заводом Арцнеймиттельверк Дрезден (партия препарата 78144).

Результаты. На основании данных табл. 1 видно, что препараты 16-АГ, применяемые для морских свинок и кошек путем внутривенного введения и введения в двенадцатиперстную кишку, имеют почти одинаковую токсичность. Зато у обоих видов животных имеется характерная разность доз ($P < 0,01$) между введением в двенадцатиперстную кишку и *per os*. Следовательно, определение токсичности показывает почти 100%-ное поглощение гликозида из кишечного канала. Этот результат подтверждается также у обоих видов животных испытаниями поглощения по дополнительному методу (табл. 2). В противоположность этому, по методу Ротлина получается отклоняющаяся картина, если в основу положить получаемые с помощью различных концентраций минимальные значения ЛД₁₀₀ при внутривенном введении и введении в двенадцатиперстную кишку (табл. 2). Но если наряду с минимальным значением ЛД₁₀₀ при введении в двенадцатиперстную кишку, с помощью этой же концентрации гликозида определить соответствующее значение ЛД₁₀₀ при внутривенном введении, то окажется, что оба значения совпадают друг с другом (0,48 мг/кг при введении в двенадцатиперстную кишку и 0,46 мг/кг при внутривенном введении). При приближенном определении повышающейся интенсивности, следовательно и продолжительности действия, препараты 16-АГ и ланатозид С показали одинаковую эффективность (рис. 1).

Дискуссия. Результаты исследований, полученные в серии опытов на морских свинках и кошках—по нескольким методам, подтверждают, что препарат 16-АГ представляет собой гликозид, поглощаемый в кишечном канале практически на 100%. При введении препарата *per os* в опытах на морских свинках и кошках также отмечается хорошая всасываемость в желудочно-кишечном канале, при уменьшенном эффекте по сравнению с действием кишечного введения. Разница между кишечным введением и введением *per os* у морских свинок больше, чем у кошек. Следует предполагать, что под воздействием соляной кислоты желудка происходит отщепление ацетильной группы от препарата 16-АГ. Существенная разница в действии препарата при его введении у морских свинок и кошек объясняется более высокой кислотностью желудочного сока морских свинок по сравнению с желудочным соком кошек, что также показывается при гидролизе дигитоксина (Беме и Ферстер—неопубликованные исследования). На основании проведенных испытаний

увеличивающейся токсичности, можно предположить, что длительность действия 16-АГ, по-видимому, такая же, что и ланатозида С. Результаты наших опытов на животных совпадают с результатами широких клинических исследований других авторов, которые на 166 больных определили дозу полного действия, долю затухания, поддерживающую дозу и долю поглощения—в соответствии с указаниями Аугсбергера. По результатам этих исследований, для людей можно принять следующие параметры препарата 16-АГ: доза полного действия приблизительно

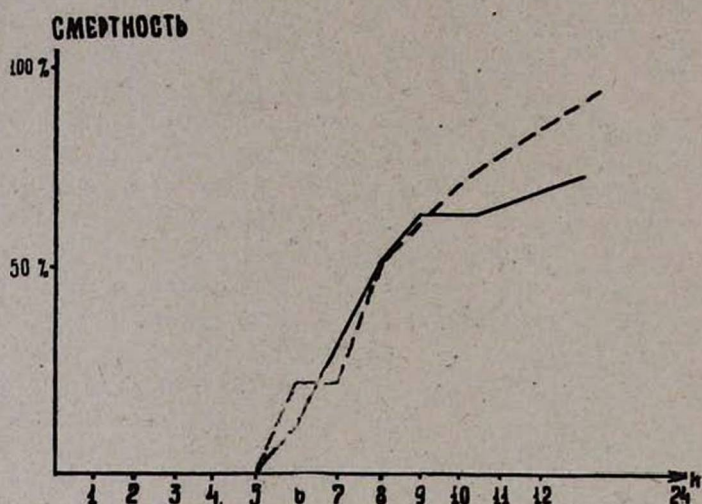


Рис. 1. Кумулятивность смертности морских свинок.
—16-ацетилгитоксин 0,125 мг/кг (21% LD₅₀)
—ланатозид С 0,18 мг/кг (21% LD₅₀)

2,4 мг, доля затухания 18%, (16—20%), доля поглощения 90%, поддерживающая доза 0,4 мг поглощаемого чистого гликозида=около 0,5 мг гликозида в таблетке. Начало действия препарата при внутривенном введении по истечении 4—10 мин., а при введении препарата пер ос приблизительно по истечении 60 мин. Так как препарат 16-АГ сравнительно легко может быть изготовлен полусинтетическим способом из непригодного для терапии гитоксина, следовательно, производство этого препарата более экономично, чем ланатагликозида. 16-АГ как гликозид среднего типа с наибольшей до сих пор известной кишечной всасываемостью является хорошим средством для длительного лечения недостаточности сердечной мышцы.

Институт фармакологии
и токсикологии Университета
им. Мартина-Лютера
Галле-Виттенберг, ГДР

Поступило 29.XII 1969 г.

Վ. ՅՅՈՐՍՏԵՐ

16-ԱՅԵՏԻԼԳԻՏՕՔՍԻՆԸ-ՄԻՋԻՆ ՏԻՊԻ ՆՈՐ
ԳԼԻԿՈԼԻՏԻ ԴԵՋԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձնական և կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ 16-ացետիլգիտոքսինը օժտված է ամենամեծ աղիքային ներծծվածությամբ: Այն հանդիսանում է սրտամկանի անբավարարության երկարատև բուժման արդյունավետ միջոց:

W. FÖRSTER

THE PHARMACOLOGY OF THE 16-ACETYLGITOXIN OF GLYCOZID
OF THE MIDDLE TYPE

S u m m a r y

In a result of the experimental and clinical research it was remarked that the 16-acetylgitoxin the glycozid of the middle type, with an most intensive enteric sucktion—is a good remedy for a lowy treatment of the insufficiency of the myocard.