

В. М. САМВЕЛЯН, М. В. ЛЬВОВ, Л. С. ОГАНЕСЯН

К АНТИАРИТМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ МЕТИЛУРАЦИЛА

Высокая биологическая активность и широкий диапазон действия пиримидиновых оснований определяются их способностью стимулировать синтез нуклеиновых кислот и белка.

За последние годы появились работы, указывающие на положительное инотропное действие некоторых пуриновых и пиримидиновых оснований, особенно при недостаточности сердца [9—11]. Так, метилурацил увеличивает частоту и амплитуду сокращений эксплантатов миокарда куриного эмбриона в культуре ткани [5] и предупреждает нарушение ритма сокращений при даче больших концентраций строфантина, а также снимает токсический эффект его после возникновения строфантиновой аритмии.

Для дальнейшего выяснения антиаритмического действия метилурацила мы изучали его антиаритмические свойства на различных моделях экспериментальной аритмии сердца.

Методика. Экспериментальная мерцательная аритмия воспроизводилась у белых крыс внутривенным введением аконитина (40 мкг/кг). Животных наркотизировали смесью уретана и хлоралозы (900 и 50 мг/кг соответственно). Общее артериальное давление в сонной артерии регистрировали на кимографе ртутным манометром через тонкий полиэтиленовый катетер. Запись биотоков сердца проводилась во втором стандартном отведении на двухканальном чернильнопишущем электрокардиографе ЭКПСЧ-3.

Желудочковую форму аритмии в опытах на крысах воспроизводили при помощи внутривенного введения хлористого кальция (250 мг/кг—10% раствор).

В опытах на наркотизированных кошках в условиях искусственного дыхания экспериментальную аритмию вызывали раздражением предсердий и желудочков *in situ* в индивидуальной дозировке электрическим током. Источником тока служил импульсный электронный стимулятор ИСЭ-01 (средние параметры: 1,5 в, 2 герца, 2 мсек, прямоугольные импульсы, длительность раздражения 10 сек). Общее артериальное давление регистрировалось в сонной артерии, препараты вводились в бедренную вену.

На всех описанных моделях экспериментальной аритмии определялось как профилактическое, так и лечебное действие препарата. Контрольные опыты сравнительной антиаритмической активности проводились с новокаиномидом.

Результаты. На модели аконитиновой аритмии у белых крыс внутривенное введение метилурацила в дозах 5—8 мг/кг не вызывало заметного антиаритмического эффекта. Дозы 10—15 мг/кг в большинстве опытов значительно упорядочивали ритм, однако через 3—4 мин. аритмия возникала вновь и только 20—25 мг/кг метилурацила в большинстве

ве опытов полностью снимали аконитиновую аритмию (рис. 1). Для длительного действия (30—40 мин. и более) иногда необходимо было повторное введение дозы. Предупреждающий эффект метилурацила наступал от несколько меньших доз—12—15 мг/кг.

На электрокардиограмме при введении аконитина выявлялось замедление синусового ритма, которое постепенно прогрессировало, с появлением желудочковых экстрасистол, иногда в виде бигеминии. Метилурацил в дозе 10—20 мг/кг снимал желудочковую аритмию, синусовая еще сохранялась и исчезала только спустя 20—25 мин. Несколько сниженным оставался ритм сокращений.

Новокаинамид в дозе 10—15 мг/кг не оказывал лечебного эффекта, лишь удлинял на 10 мин. появление аконитиновой аритмии. В дозе 25—35 мг/кг он упорядочивал ритм в течение 5 мин. и удлинял на 15 мин. возникновение аритмии. В более высоких дозах—50—60 мг/кг новокаинамид проявлял выраженный антиаритмический эффект—снимал возникшую аритмию полностью в течение 15 мин. и практически в большинстве опытов предупреждал ее возникновение при профилактическом введении (табл. 1, рис. 2). Эта доза новокаинамида в некоторых случаях вызывала значительное падение артериального давления и для наблюдения за длительностью антиаритмического действия приходилось прибегать к управляемому дыханию.

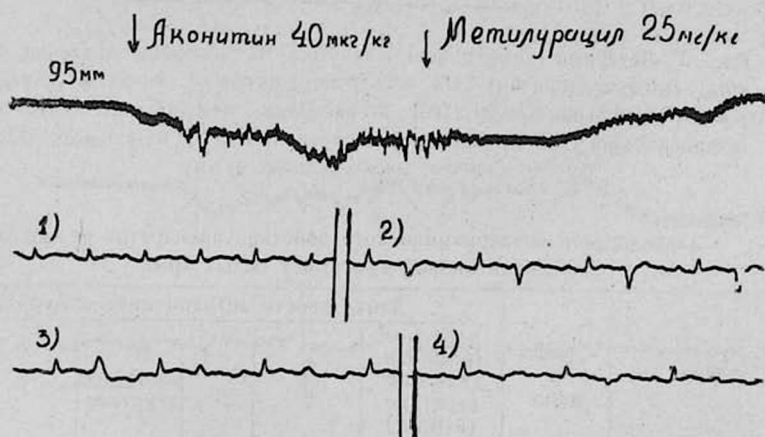


Рис. 1. Лечебный эффект метилурацила на модели аконитиновой аритмии у белых крыс. Сверху вниз: антиаритмический эффект на общем артериальном давлении. 1—электрокардиограмма нормальной крысы; 2—аконитин (40 мг/кг)—через 10 мин. желудочковая аритмия в виде бигеминии; 3—метилурацил (25 мг/кг)—через 10 мин. сохраняется только синусовая аритмия, желудочковая исчезает; 4—через 23 мин. исчезает аритмия совсем, ритм урежен (250 при исходном ритме 440).

Анализ электрокардиограмм показывает, что на фоне аконитиновой желудочковой экстрасистолы по типу бигеминии (см. рис. 2) новокаинамид вызывает резкое замедление проводимости—удлиняется время передачи возбуждения от предсердий к желудочкам, а потом постэ-

ленно удлиняется период распространения возбуждения от левого желудочка к правому. Развиваются явления частичной блокады.

В дозе 50 мг/кг и более метилурацил снимает аритмию, вызванную хлористым кальцием; на электрокардиограмме при введении хлористого кальция отмечается резкое нарушение ритма с экстрасистолией и замедлением внутрижелудочковой проводимости (рис. 3). Метилурацил нормализует кардиограмму по типу исходной, остается лишь некоторое урежение ритма.

Новокаиномид несколько нормализует аритмию при введении хлористого кальция, но его действие менее выражено и непостоянно.

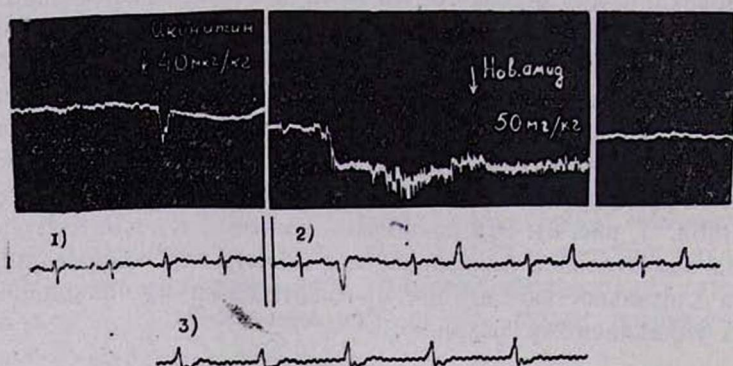


Рис. 2. Лечебный эффект новокаиномид на кровяном давлении белых крыс (модель-аконитин). На электрокардиограмме: 1—ритм сокращений сердца нормальной крысы (420); 2—аконитин—через 15 мин. желудочковая экстрасистолия типа бигеминии; 3—новокаиномид (50 мг/кг) несколько нормализует электрокардиограмму.

Таблица I

Длительность антиаритмического действия препаратов на модели аконитиновой аритмии у белых крыс

Препарат	Дозы в мг/кг	Длительность антиаритмического действия					
		Профилактическое действие (в мин.)	P	n	Лечебное действие	P	n
Метилурацил	10—15	13(+3)	<0.01	8	3,5	<0.05	8
	20—30	40(±5)	<0.05	12	30(±5)	<0.05	9
Новокаиномид	10—15	10	<0.05		—		5
	25—35	15		5	5	>0.05	9
	50—60	23(±3)	<0.01		15(±3)	<0.01	10

В опытах на наркотизированных кошках, при электрическом раздражении предсердий, метилурацил (от 10 до 100 мг/кг) не оказывал заметного антиаритмического действия. Общее артериальное давление повышалось на 10 мм рт. ст. Метилурацил в дозе 200 мг/кг вызывал определенный (на 60—70%) предупреждающий эффект (рис. 4), однако

очень кратковременный (5—6 мин.). Только доза 300 мг/кг предупреждала нарушение ритмической работы сердца почти полностью и этот эффект длился 30—40 мин. Желудочковая аритмия купируется не полностью. Таким образом, на модели аритмии с электрическим раздражением полного антиаритмического действия не достигалось.

Новокаинамид в дозе 25 мг/кг предупреждал возникновение предсердной аритмии в течение 25 мин., в дозе 50 мг/кг полностью проявлялся его лечебный эффект как при предсердной, так и желудочковой аритмии (табл. 2).

Таблица 2

Длительность антиаритмического действия препаратов при электрическом раздражении сердца кошки

Препарат	Дозы в мг/кг	Профилактическое действие в мин.		Лечебное действие (предсердия)	Общее количе- ство опы- тов
		предсердия	желудочки		
Метилурацил	10—100	—	—	—	6
	200	5 (не полн.)	—	—	4
	300	46(±5)	13(±3)	5	8
Новокаинамид	25	25(±5) $P < 0,03$	—	—	5
	50	45(±5) $P < 0,01$	20(±5) $P < 0,01$	>15 $P < 0,01$	8

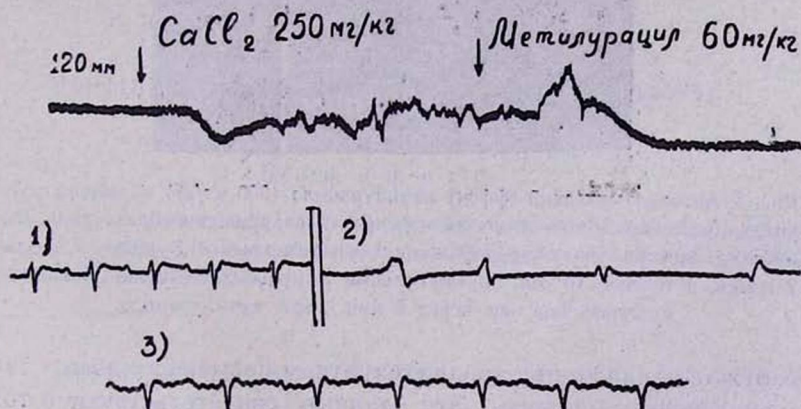


Рис. 3. Лечебный эффект метилурацила на модели аритмии, вызываемой в/в введением хлористого кальция. На кимограмме—антиаритмический эффект на общем артериальном давлении. 1—электрокардиограмма нормальной крысы (ритм 427); 2—хлористый кальций вызывает резкое нарушение ритма с экстрасистолией и замедлением внутрижелудочковой проводимости; 3—через 10 мин. нормализация электрокардиограммы до исходной, остается некоторое урежение ритма (420).

Обсуждение результатов. Изучение антиаритмического действия метилурацила на различных моделях экспериментальной аритмии сердца и сопоставление природы этого эффекта с действием известного антиаритмического вещества—новокаинамида показало, что механиз-

мы антиаритмического действия этих веществ весьма различны. При сопоставлении антиаритмических эффектов на различных моделях (аконитиновой, электрической, хлористокальциевой) видно, что новокаинамид в дозах 50 мг/кг примерно одинаково активен. Метилурацил, будучи значительно эффективным на аконитиновой модели (дозы 10—20 мг/кг), а также при введении хлористого кальция, мало эффективен на моделях предсердной и желудочковой аритмий (дозы 200—300 мг/кг), вызываемых электрическим раздражением.

Новокаинамид и, по-видимому, многие другие нейротропные препараты оказывают антиаритмическое действие в основном благодаря своим экстракардиальным влияниям — способностью блокировать проведение нервных импульсов на различных участках вегетативной нервной системы. Это обусловлено наличием у новокаиамида холинолитических свойств. В то же время метилурацил не в состоянии прервать проведе-

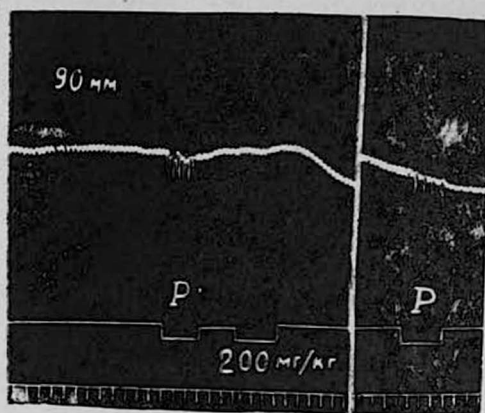


Рис. 4. Антиаритмический эффект метилурацила (200 мг/кг) на общем артериальном давлении кошек при электрическом раздражении предсердия. Р — отметка электрического раздражения (параметры: 1,5 вольт 2,2 герц, 2 мсек, в течение 10 сек. прямоугольные импульсы). Неполное антиаритмическое действие через 5 мин. после метилурацила.

ние возбуждения даже при тридцатикратном повышении дозы, снимающей аконитиновую аритмию. Эти данные свидетельствуют о том, что антиаритмический эффект метилурацила связан с сугубо интракардиальным его действием, влиянием на какие-то еще не изученные метаболические процессы в клетках миокарда или с энзимохимическими реакциями, разыгрывающимися на мембранах этих клеток. На это указывает наличие антиаритмических свойств на эксплантатах миокардиальных клеток куриного эмбриона в культуре ткани и отчасти анализ электрокардиографических данных, показывающих, что метилурацил, в отличие от новокаиамида, не оказывает заметного нарушения проведения возбуждения от предсердий к желудочкам и далее по всей проводящей системе сердца.

Эти предварительные данные сопоставления антиаритмических агентов различного механизма действия могут раскрыть возможность избирательного применения антиаритмических веществ при аритмиях различной этиологии и, таким образом, появится возможность проведения патогенетической терапии аритмий.

В ы в о д ы

1. На моделях экспериментальной аритмии сердца, вызываемой внутривенным введением аконитина и хлористого кальция, метилурацил в дозе 20—40 мг/кг обладает выраженным профилактическим и лечебным действием. В то же время в опытах с нарушением ритма сердца при раздражении электрическим током предсердий и желудочков метилурацил малоактивен (дозы 300 мг/кг и выше).

2. Новокаиномид одинаково эффективен на всех моделях экспериментальной аритмии сердца в дозах 30—50 мг/кг. Эта разница величины антиаритмического эффекта на различных моделях экспериментальных аритмий свидетельствует о различных механизмах антиаритмических свойств новокаиномида и метилурацила.

Институт кардиологии
и сердечной хирургии
МЗ Арм. ССР

Поступило 1.X 1969 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Մ. Վ. ԼՎՈՎ, Լ. Ս. ՕԳԱՆԵՍՅԱՆ

ՄԵԹԻԼՈՒՐԱՑԻԼԻ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է մեթիլուրացիլի և նովոկաինամիդի հակաարիթմիկ ազդեցությունը սրտի էրապերիմենտալ առիթմիայի տարբեր մոդելների վրա: Քննարկվում է այդ նյութերի ազդեցության մեխանիզմների տարբերությունը:

V. M. SAMVELIAN, M. V. LVOV, L. S. OGANESIAN

ON ANTIARHYTHMIC CHARACTERISTICS OF METHYLURACIL

S u m m a r y

Various models of experimental arrhythmia were used to study antiarrhythmic action of methyluracil and novocaineamide. The difference in the mechanism of action of these drugs is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бельский Е. Е., Рунихин Ю. А., Туницкая Т. А. Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины, Л., 1966, 13. 2. Бельский Е., Погосова А. В., Туницкая Т. А.

Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины, Л., 1966, 11. 3. Гершанович М. Л. Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины, Л., 1966, 26. 4. Грех И. Ф. Материалы к проблеме применения некоторых пиримидиновых производных в онкологии. Докт. дисс. Л., 1965. 5. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А. Кровообращение, 1968, 2, 3. 6. Лазарев Н. В., Филистович Г. И. Вопр. онкологии, 1967, 7, 8, 65. 7. Лазарев Н. В., Меццеская-Штейнберг К. А. Новости медицины, 1949, 12, 11. 8. Неймарк И. О., Семёнова М. П. Материалы конференции по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины, Л., 1966, 78. 9. Buckley N. M., Tsuboi K. K., Zeig N. J. *Circulat. res.*, 1959, 7, 6:847. 10. Buckley N. M., Tsuboi K. K., Zeig N. J. *ibid*, 1961, 9, 2:242. 11. Buckley N. M., Tsuboi. *ibid*, 1961, 9, 3:618.