

М. В. ЛЬВОВ, Н. Г. ТАТИНЯН

К АНТИАРИТМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ МЕТАМИЗИЛА

В настоящее время при лечении аритмий различной этиологии широко применяются хинидин, новокаинамид и хлорид калия, хотя они не всегда достаточно эффективны.

В условиях кардиохирургической клиники, когда необходимо восстановить ритмические сокращения уже значительно поврежденного операционной травмой сердца, особенно опасны те антиаритмические средства, которые вызывают ослабление сердечных сокращений и падение общего артериального давления.

В тех случаях, когда аритмии возникают в результате нарушения центральной вегетативной регуляции кровообращения, могут оказаться эффективными препараты, обладающие центральными нейротропными свойствами и оказывающие антиаритмическое действие путем нарушения проведения патологических импульсов из высших вегетативных центров. Выявлены антиаритмические свойства центрального М-холинolitика метамизила, α -адреноблокатора аминазина и хлорацизина при центрогенных нарушениях ритма, вызываемых локальной стимуляцией понто-медулярного отдела мозгового ствола [2, 3].

Настоящая работа посвящена дальнейшему изучению метамизила и его антиаритмического действия на различные модели экспериментальной аритмии сердца.

Методика. Опыты проводились на 35 крысах обоего пола весом 140—170 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана с хлоралозой (900 и 50 мг/кг соответственно). Электрокардиограмму регистрировали на чернильнопишущем электрокардиографе ЭКПСЧ-3 во 2-м стандартном отведении. Одновременно регистрировалось общее артериальное давление.

Экспериментальную аритмию воспроизводили внутривенным введением аконитина в дозах 45—50 мкг/кг и внутривенным введением хлористого кальция в дозах 150—250 мг/кг. У 8 наркотизированных кошек аритмию вызывали электрическим раздражением предсердий и желудочков. В условиях искусственного дыхания вскрывали грудную полость, накладывали электроды на правое ушко или верхушку сердца. Для каждой кошки устанавливали пороговую, наименьшую силу тока, вызывающую достаточную по силе и глубине аритмию. Раздражение производили импульсным электронным стимулятором ИСЭ-01 (параметры: напряжение 1,5в, частота 2 гц, длительность импульсов 2 мсек, продолжительность раздражения 10 сек).

Антиаритмическую активность метамизила изучали на 75 эксплантатах миокарда куриных эмбрионов 6—8-дневной инкубации. Сердце куриного эмбриона разрезалось на кусочки размером не более 0,5—1,0 мм. Эксплантаты культивировались в камерах собственной конструкции при t 37°C, покрытых с обеих сторон покровными стеклами в полусинтетической среде (80% среды Игла, 20% нормальной лошадиной сыворотки). Регистрацию частоты и амплитуды сокращения проводили на ранее описанной установке [5].

После записи кривых нормально сокращающихся эксплантатов для воспроизведения экспериментальной аритмии и изучения антиаритмических свойств метамизила через верхнее отверстие камеры вводили 0,1 мл аконитина или строфантина (в концентрациях 1.10⁻¹³ и 1.10⁻⁵ соответственно). Наступающая через 5—10 мин. аритмия не исчезала в течение 40—60 мин. На фоне уже развившейся аритмии добавляли 0,1 мл исследуемого препарата.

Антиаритмическое свойство метамизила сопоставляли с антиаритмической активностью новокаинамида.

Результаты опытов и обсуждение. Аконитиновая аритмия у крыс возникала спустя 10 (± 3) мин. ($P < 0,005$). Наблюдались определенные и последовательно возникающие нарушения сердечного ритма. Через 1—2 мин. после введения аконитина выявлено прогрессивное замедление синусового ритма, с последующим возникновением частых, иногда групповых желудочковых экстрасистол, периодически по типу бигемии.

Метамизил в дозе 0,5—1 мг/кг не оказывал четкого предохраняющего действия, а в дозе 1,3—1,5 мг/кг полностью предупреждал аритмию, вызванную аконитином. Для выяснения лечебных свойств препарат вводили на фоне уже развившейся аритмии. Выяснилось, что введение метамизила в дозе 2—2,5 мг/кг в первый момент обычно сопровождалось значительным нарушением электрической активности сердца. В основном отмечалось поражение синусового узла с активацией нижележащих центров автоматизма (в частности центра третьего порядка). Последнее характеризовалось появлением желудочковой тахикардии с единичными или различными эктопическими очагами. Однако на 3—5-й мин. после введения метамизила восстанавливалась исходная картина ЭКГ (рис. 1). Длительность антиаритмического действия составляла 30 мин ($P < 0,05$).

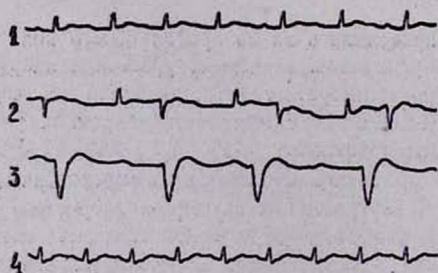


Рис. 1. Антиаритмические свойства метамизила на модели экспериментальной аконитиновой аритмии у крысы. 1. Нормальный синусовый ритм. 2. Аконитин в дозе 45 мкг/кг—желудочковая бигемия (запись через 3 мин после в/в введения). 3. Введение метамизила в дозе 2 мг/кг—желудочковый комплекс из разных точек через 1 мин. 4. Восстановление нормального ритма через 3 мин.

Введение хлористого кальция вызывало нарушение сердечной деятельности, в виде нарушений функции возбудимости, проводимости и их сочетания, а также неполной или полной атриовентрикулярной блокады с отдельными выпадениями желудочкового комплекса. Следует отме-

тять, что неполная атриовентрикулярная блокада имела несколько атипичный характер. Периодически регистрировалась транзиторная желудочковая блокада. Нарушение функции возбудимости выражалось в виде желудочковых экстрасистол, причем в отдельных случаях отмечалось значительное повышение ее.

Метамизил в дозе 2 мг/кг предупреждал возникновение вызываемых хлористым кальцием нарушений отдельных функций сердца. На фоне уже развившейся аритмии, вызванной хлористым кальцием, метамизил в дозе 2 мг/кг проявлял полный антиаритмический эффект (рис. 2).

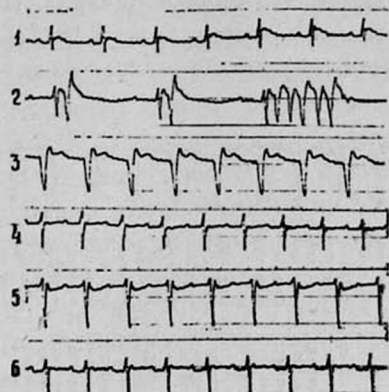


Рис. 2. Антиаритмические свойства метамизила при внутривенном введении хлористого кальция у крыс. 1. Нормальный синусовый ритм 2. Хлористый кальций в дозе 150 мг/кг—синусовый ритм с групповыми желудочковыми экстрасистолами. 3. Метамизил 2 мг/кг (через 1 мин)—атриовентрикулярная тахикардия. 4. Восстановление синусового ритма через 3 мин. 5. Хлористый кальций 150 мг/кг—синусовый ритм с расщеплением комплекса QRS 6. Восстановление исходной картины через 5 мин.

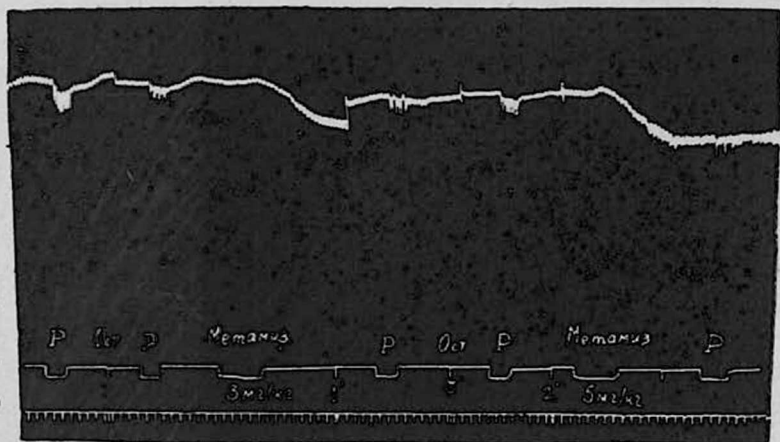


Рис. 3. Артериальное давление кошки при электрическом раздражении предсердия и желудочка. Эффект метамизила в дозе 3 и 5 мг/кг.

При электрическом раздражении предсердий и желудочков у наркотизированных кошек метамизил в дозах 1—4 мг/кг не оказывал антиаритмического действия. Последнее проявлялось при значительном повышении дозы препарата—до 5 мг/кг (рис. 3). Нужно отметить, что даже в указанной дозе антиаритмическое действие метамизила неглубокое, однако достаточно продолжительное (30—35 мин). Гипотензивный эффект метамизила непродолжителен и исчезает через 0,5—1 мин.

На эксплантатах миокарда куриного эмбриона метамизил в разведениях от $1 \cdot 10^{-12}$ до $5 \cdot 10^{-10}$ не проявлял определенного защитного действия при последующем введении аконитина. Профилактический эффект начал проявляться с концентрации $1 \cdot 10^{-9}$. Полный лечебный антиаритмический эффект метамизил оказывал в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ (рис. 4).

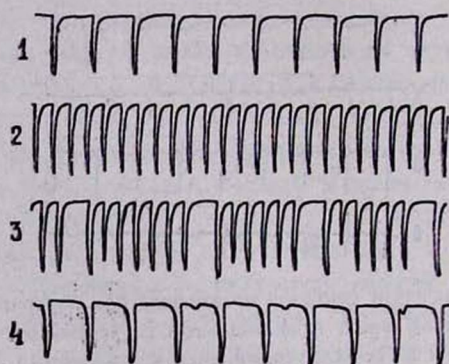


Рис. 4. Электрофотограмма эксплантата миокарда куриного эмбриона.

1. Нормальный ритм сокращений. 2. Аконитин в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ (через 3 мин. наблюдается учащение ритма). 3. Выраженная аритмия через 5 мин. 4. Спустя 4 мин. после дачи метамизила в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$

На модели строфантиновой аритмии в культуре ткани метамизил в разведениях $1 \cdot 10^{-12}$ вплоть до токсических ($1 \cdot 10^{-4}$, $2 \cdot 10^{-4}$) не оказывал ни профилактического, ни лечебного действия.

Новокаинамид в дозе 50 мг/кг на крысах предупреждал и снимал кратковременно аконитиновую аритмию (на 5—10 мин.) и аритмию, вызванную хлористым кальцием.

На кошках новокаинамид только в дозе 50 мг/кг предупреждал аритмию, вызванную электрическим раздражением предсердий и желудочков.

На эксплантатах миокарда куриного эмбриона новокаинамид в разведениях $1 \cdot 10^{-10}$ по $1 \cdot 10^{-4}$ не предупреждал аритмию, вызванную аконитином. Лечебное действие новокаинамида проявлялось в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$. На строфантиновой модели аритмии новокаинамид во всех изученных концентрациях не оказывал четкого антиаритмического действия. При профилактическом введении новокаинамида только у 50% эксплантатов проявлялся некоторый предупреждающий эффект.

Таким образом, несмотря на значительное антиаритмическое дей-

ствие метамизила на моделях аконитиновой аритмии у крыс, в культуре ткани и при введении хлористого кальция, он почти неэффективен при электрическом раздражении предсердий и желудочков и при строфантиновой аритмии на эксплантатах. В то же время новокаиномид, обладающий холинолитическими свойствами, имеет более широкий спектр и фактически обладает лечебными свойствами (хотя при больших дозах) на всех моделях аритмий, за исключением строфантиновой (в культуре ткани). Отсутствие антиаритмического действия у метамизила при электрическом раздражении удивительно и потому, что препарат № 7351 [9], обладающий такими же центральными мускаринолитическими свойствами и по химической структуре почти сходный с метамизилом, оказывает мощный антиаритмический эффект при электрическом раздражении сердца уже в дозе 0,5 мг/кг. Это, по-видимому, можно объяснить различием фармакологических свойств изучаемых веществ. Препарат № 7351, новокаиномид, а также ганглерон [1] обладают способностью блокировать не только мускариночувствительные, но и никотиночувствительные холинорецепторы. Однако маловероятно, что наличие никотинолитических свойств у этих препаратов может сыграть такую решающую роль в антиаритмической их активности, так как имеются данные о том, что ганглиоблокирующие вещества не оказывают влияния на рефрактерный период ушка предсердий и не изменяют внутрисердечной проводимости [9]. Скорее всего, разница в активности изученных веществ обусловлена особенностями их сугубо тканевых эффектов, которые почти не изучены в аспекте механизмов действия противоаритмических веществ.

В ы в о д ы

1. Метамизил обладает выраженным антиаритмическим действием на моделях аконитиновой аритмии (у крыс и в культуре ткани миокарда куриного эмбриона), при нарушении ритма сердца, вызываемом внутривенным введением хлористого кальция.

2. Метамизил обладает незначительным лечебным эффектом при аритмиях, вызываемых электрическим раздражением предсердий и желудочков сердца у кошек, и неэффективен при строфантиновой аритмии на эксплантатах миокарда куриного эмбриона.

Ин-т кардиологии
МЗ Арм. ССР

Поступило 10.X 1970 г.

Մ. Վ. ԼՎՈՎ, Ն. Գ. ՏԱՏԻՑԱՆ

ՄԵՏԱՄԻԶԻԼԻ ԱՆՏԻԱՐԻԹՄԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. մ.

Գալցիումային քլորի ներերակային ներարկման ժամանակ ակոնիտինային աոիթմիայի մոդելի վրա կատարված հետազոտությունը հայտնաբերել է մետամիզիլի արտահայտված հակաաոիթմիկ հատկությունը՝ համեմատած նոլոկայինամիդի հետ:

M. V. LVOV, N. G. TATINIAN

THE ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF METAMIZYL

S u m m a r y

Pronounced antiarrhythmic properties of metamizyl was revealed in comparison with novocainamide on models of aconitine arrhythmia during intravenous administrations of chloride calcium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М. В кн.: «Ганглерон и опыт его клинического применения». Ереван, 1959, 96.
2. Буряк М. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 3, 70—73.
3. Буряк М. А. В кн.: «Фармакология нейротропных средств». Л., 1963, 36.
4. Виноградов А. В. Терап. архив, 1957, 2, 56.
5. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А., Львов М. В., Манукян Г. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1969, 9, 124.
6. Красковский И. И. Клинич. мед., 1957, 8, 125.
7. Липовецкий Б. М. Совет. мед., 1959, 4, 40.
8. Мнджоян А. Л., Самвелян В. М. Современ. состояние и перспективы поисков препаратов для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. М., 1963, 69.
9. Сенова З. П. Автореферат диссертации, М., 1967.