

Ж. К. АСЛАНЯНЦ, А. Н. КУДРИН

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХИНИДИНА, ИНДЕРАЛА  
И ГЕКСАКАИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ  
АРИТМИИ, ВЫЗВАННОЙ ХЛОРИДОМ КАЛЬЦИЯ  
У БЕЛЫХ МЫШЕЙ

В предыдущих наших работах [1, 2] была показана антиаритмическая активность индерала при хлорид кальциевой аритмии у кроликов, а также представлены результаты предварительных исследований комбинированного применения хинидина, индерала (пропранолола) с местным анестетиком из группы  $\beta$ -аминокетон-гексаканом (ТГ-16).

Целью настоящей работы явилось дальнейшее фармакологическое исследование антиаритмической активности различных сочетаний хинидина с индералом и гексаканом на экспериментальной хлорид кальциевой аритмии у белых мышей.

**Методика.** Раствор хлорида кальция готовили из 2% ампульного 10%  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , содержащего 1%  $\text{CaCl}_2$  чистого безводного. Белые мыши, весом от 18 до 26 г, наркотизировались внутривенно уретаном в дозе 1,5 мг/кг и через 15 мин. после наступления наркоза вводился хлорид кальция в хвостовую вену со скоростью 3 сек. в дозах логарифмической шкалы. Интервал между логарифмами доз составил 0,1 мг. Белые мыши проявляют высокую вариабельность на введение хлорида кальция.

Эксперименты проводили всегда в одно и то же время дня. Мы ставили контроль с определением средней смертельной дозы хлорида кальция на каждой новой партии животных, после чего приступали к изучению антитоксического и антиаритмического эффекта указанных антиаритмиков и их комбинаций. Антитоксический эффект оценивали по изменению средней смертельной дозы хлорида кальция контрольных и опытных животных, величина которой определялась методом Диксона и Муда.

Хинидин и гексакан ввели внутривенно через 5 мин. после наступления наркоза и через 15 мин. после этого вводили хлорид кальция. Иnderал вводили внутривенно со скоростью 1,5 мг/кг в мин. за 30 сек до введения хлорида кальция [14]. Комбинации указанных веществ вводились в те же временные интервалы, что и каждое из веществ в отдельности.

**Результаты.** Установлено, что хинидин обладает наибольшей антиаритмической активностью в дозе 60,0 мг/кг (1/3 от  $\text{LD}_{50}$ ), снижая аритмогенный эффект хлорида кальция на 47,2%. Максимальный антитоксический и антиаритмический эффект индерал проявляет в дозе 6,4 мг/кг (1/6 от  $\text{LD}_{50}$ ), снижая аритмогенный эффект хлорида кальция на 28,7%.

Максимальный антитоксический эффект гексакана в дозе 20,0 мг/кг (1/3 от  $\text{LD}_{50}$ ) вызывает снижение аритмогенного эффекта хлорида

кальция на 20,49%. Хинидин, индерал, гексакаин в дозах, составляющих 1/2 от их максимально-эффективных доз, снижают кардиотоксический эффект хлорида кальция на 24,2, на 25,4 и на 19,2% соответственно.

В дозах, составляющих 1/4 эффективных доз, они, напротив, повышают кардиотоксический эффект хлорида кальция на 20,59, на 33,9 и на 10,9% соответственно. При этом дозы хинидина и гексакаина составляют 1/12, а индерала 1/25 от ЛД<sub>50</sub> (табл. 1).

Хинидин, индерал и гексакаин при сочетаниях в дозах, составивших 1/4, 1/2 от их эффективных доз, в двойных и тройных комбинациях вызывают значительный антиаритмический и антитоксический эффект.

*Обсуждение.* При регулировании функций центральной нервной системы и сосудистой системы наиболее благоприятным является комбинирование пороговых или средних доз таких веществ, каждое из которых адекватно подавляет основные звенья патогенетического процесса и одновременно усиливает компенсаторные механизмы [4—7]. При торможении основных звеньев патогенеза и одновременном усилении основных звеньев компенсаторных механизмов и создаются наиболее благоприятные условия для лечебного и профилактического действия комбинированных препаратов.

В литературе приводятся противоречивые данные об эффективности комбинации хинидина с индералом. Ряд авторов [3, 9, 10, 12, 15—19] показали, что совместное применение хинидина с индералом и другими  $\beta$ -адреноблокаторами является более эффективным, чем применение каждого из них в отдельности. В то же время имеются клинические работы, указывающие на возможную опасность применения хинидина с индералом [11]. Исследования на изолированном сердце морской свинки, лягушки, а также опыты на кроликах [13] показывают, что хинидин с индералом вызывают более значительные нарушения атрио-вентрикулярной проводимости, чем хинидин, применяемый в отдельности.

Проведенные нами исследования позволяют до некоторой степени объяснить имеющиеся противоречия. Антиаритмическое действие отдельно взятых препаратов развивается лишь в больших дозах, составляющих 1/6—1/3 от ЛД<sub>50</sub> для хинидина и гексакаина и 1/6—1/12 от ЛД<sub>50</sub> для индерала. Антиаритмический эффект других антиаритмиков также развивается в больших дозах [8]. Указанные антиаритмические препараты имеют своеобразную особенность: они в несколько меньших дозах, но приближающихся к эффективным антиаритмическим дозам и составляющих 1/4 часть от максимального усиления эффективной дозы или 1/12—1/25 от ЛД<sub>50</sub>, вызывают усиление аритмогенного эффекта хлорида кальция.

Вышеуказанные авторы, получив неблагоприятный эффект от сравнительно больших доз в абсолютном исчислении, не стремились их увеличить далее и дойти до эффективных доз. Поэтому они пришли к от-

Таблица 1

Изменение кардиотоксичности хлорида кальция под влиянием  
антиаритмических средств

| Вещество  | Абсолютная доза в мг/кг | Относительная доза (часть от ЛД <sub>50</sub> ) | Часть от максимальной дозы | Путь введения | ЛД <sub>50</sub> CaCl <sub>2</sub> intactных мышей в мг/кг | ЛД <sub>50</sub> CaCl <sub>2</sub> после введения препаратов в мг/кг | Число опытов | Изменение кардиотоксичности CaCl <sub>2</sub> в % |
|-----------|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|
| Хинидин   | 60                      | 1/3                                             | 1                          | в/б           | 80,5                                                       | 118,5                                                                | 19           | -47,2                                             |
| Хинидин   | 30                      | 1/6                                             | 1/2                        | в/б           | 80,5                                                       | 100                                                                  | 12           | -24,2                                             |
| Хинидин   | 15                      | 1/12                                            | 1/4                        | в/б           | 125,6                                                      | 99,75                                                                | 17           | +20,59                                            |
| Гексакаин | 20                      | 1/3                                             | 1                          | в/б           | 80,5                                                       | 97                                                                   | 12           | -20,49                                            |
| Гексакаин | 10                      | 1/6                                             | 1/2                        | в/б           | 80,5                                                       | 96                                                                   | 13           | -19,2                                             |
| Гексакаин | 5                       | 1/12                                            | 1/4                        | в/б           | 125,6                                                      | 116,9                                                                | 18           | +10,91                                            |
| Индерал   | 6,4                     | 1/6                                             | 1                          | в/в           | 80,5                                                       | 103,5                                                                | 13           | -28,7                                             |
| Индерал   | 3,2                     | 1/12                                            | 1/2                        | в/в           | 80,5                                                       | 101                                                                  | 18           | -25,4                                             |
| Индерал   | 1,6                     | 1/25                                            | 1/4                        | в/в           | 125,6                                                      | 83                                                                   | 18           | +33,9                                             |
| Индерал   | 0,8                     | 1/50                                            | 1/6                        | в/в           | 125,6                                                      | 85,5                                                                 | 18           | +31,6                                             |

Примечание: в/б — внутривенно; в/в — внутривенно; — обозначает снижение кардиотоксичности; + обозначает повышение кардиотоксичности.

Таблица 2

Изменение кардиотоксичности хлорида кальция под влиянием комбинаций  
антиаритмических средств

| Вещество                      | Абсолютная доза в мг/кг | Относительная доза (часть от ЛД <sub>50</sub> ) | Часть от максимальной дозы | Путь введения | ЛД <sub>50</sub> CaCl <sub>2</sub> intactных мышей в мг/кг | ЛД <sub>50</sub> CaCl <sub>2</sub> после введения препаратов в мг/кг | Изменение токсичности CaCl <sub>2</sub> в % | Число опытов |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| Хинидин + гексакаин           | 30+10                   | 1/6+1/6                                         | 1/2+1/2                    | в/б           | 80,5                                                       | 116,5                                                                | -44,7                                       | 12           |
| Хинидин + индерал             | 30+3,2                  | 1/6+1/12                                        | 1/2+1/2                    | в/б+в/в       | 80,5                                                       | 125                                                                  | -55,2                                       | 13           |
| Хинидин + индерал             | 30+1,6                  | 1/6+1/25                                        | 1/2+1/4                    | в/б+в/в       | 80,5                                                       | 112                                                                  | -39,1                                       | 13           |
| Хинидин + гексакаин           | 15+5                    | 1/12+1/12                                       | 1/4+1/4                    | в/б           | 140,9                                                      | 167,5                                                                | -19,2                                       | 18           |
| Гексакаин + индерал           | 10+3,2                  | 1/6+1/12                                        | 1/2+1/2                    | в/б+в/в       | 77,0                                                       | 102,6                                                                | -33,2                                       | 17           |
| Гексакаин + индерал           | 10+1,6                  | 1/6+1/25                                        | 1/2+1/4                    | в/б+в/б       | 125,6                                                      | 145,9                                                                | -16,7                                       | 27           |
| Индерал + хинидин + гексакаин | 3,2+30+10               | 1/12+1/6+1/6                                    | 1/2+1/2+1/2                | в/в+в/б+в/в   | 75,35                                                      | 145,9                                                                | -93,9                                       | 18           |
| Индерал + хинидин + гексакаин | 1,6+30+10               | 1/25+1/6+1/6                                    | 1/4+1/2+1/2                | в/в+в/в+в/б   | 140,9                                                      | 162,5                                                                | -15,5                                       | 18           |

рицательному мнению относительно комбинированного применения антиаритмических препаратов.

Для оптимального антиаритмического эффекта очень важно иметь благоприятное соотношение доз. Наиболее активной в наших опытах была комбинация, когда каждый препарат вводился в дозах, составляющих половину их максимально эффективной дозы. Даже при комби-

нировании препаратов, взятых в 1/4 части от эффективных доз каждого из них, наблюдается также антиаритмический эффект.

Комбинированное применение указанных антиаритмических препаратов создает условия для устранения возможного ухудшения аритмии при недостаточной дозе препарата, вводимого раздельно. Наши экспериментальные данные об ухудшении течения аритмии при введении антиаритмических средств могут быть объяснены недостаточной дозой отдельных антиаритмиков или их передозировкой, так как антиаритмические дозы весьма близки к токсическим.

## В ы в о д ы

1. При хлорид кальциевой аритмии хинидин и гексакаин максимальный антиаритмический эффект проявляют в дозах, близких к токсическим и составляющим 1/3—1/6 часть от ЛД<sub>50</sub>. Индерал максимальный эффект проявляет при дозах, составляющих 1/6—1/12 часть от ЛД<sub>50</sub>.

2. Хинидин и индерал в дозах в 4 раза меньше этих максимально эффективных доз повышают аритмогенное действие хлорида кальция на 20 и 34% соответственно.

3. Двойные и тройные комбинации хинидина, индерала и гексакаина, взятые в дозах в 2—4 раза меньше их максимально эффективных и составляющих 1/6—1/12 от ЛД<sub>50</sub>, обнаруживают значительную антиаритмическую активность.

І ММИ им. Сеченова

Поступило 21/VI 1972 г.

Ժ. Կ. ԱՍԼԱՆՅԱՆՑ, Ա. Ն. ԿՈՒՐԴԻՆ

ԽԻՆԻԴԻՆԻ, ԻՆԴԵՐԱԼԻ ԵՎ ՀԵԳՍԵՆԱԼԻ ԿՈՄԲԻՆԱՑԻԱՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ  
ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿ ՄԿԼԵՐԻ ՄՈՏ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ  
ՔԼՈՐԻԴՈՎ ՀԱՐՈՒՑՎԱՆ ԱՌԻԹՄԻԱՅԻ  
ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԻ ՎՐԱ

## Ա մ փ ո ւ լ

Պարզված է, որ հակառիթմիկ պրեպարատների կոմբինացիան կիրառումը պայմաններ է ստեղծում խուսափելու առիթմայի հնարավոր վատթարացումից պրեպարատի անբավարար դեղաչափի առանձին ներարկելու ժամանակ:

J. K. ASLANIAHTS, A. N. KUDRIN

THE ACTIVITY OF ANTIARRHYTHMIA OF COMBINED  
APPLICATION OF CHINIDIN, INDERAL AND NECSACAIN ON THE  
EXPERIMENTAL MODEL OF ARRHYTHMIA CAUSED BY  
CHLORIDE OF CALCIUM IN WHITE MICE

## S u m m a r y

It is revealed that the combined application of tested preparations make the condition for removal the possible changes for the worse the arrhythmia during isuficient doze of preparations involving separately.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Асланянц Ж. К. В кн.: «Материалы конференции молодых ученых I ММИ», М., 1971, 1, 112. 113. 2. Асланянц Ж. К. В кн.: «Материалы конференции молодых ученых I ММИ». М., 1972, 1, 80—81. 3. Городинская В. Я. Врачебное дело, 4, 1971, 4—9.
4. Кудрин А. Н. В кн.: «Комбинированное медикаментозное лечение». Рязань, 1956, 24. 5. Кудрин А. Н. Тезисы докладов I Всесоюзного съезда фармацевтов. М., 1962, 95.
6. Кудрин А. Н. Тезисы докладов научной сессии по проблеме «Сердечно-сосудистые заболевания, их предупреждение и лечение», I МОЛМИ, М., 1962, 22. 7. Кудрин А. Н. Клиническая медицина, 1964, 7, 181. 8. Мохаммед Эль Сайед Аммар. Кандидатская диссертация. М., 1969. 9. Янушкевичус З., Калашайте Л., Лукашевичуте Д. В сб.: «Ритм сердца в норме и патологии», Вильнюс, 1970, 711—716. Bekes, Bajkay G., Maklari E., Torok E. Int. Z. klin. Pharmacol. Ther. und Toxikal, 1970, 3, 2, 163—166.
11. Billestad L., Storsten O. Am. Heart J. 1969, 77, 137. 12. Levi G. F., Proto C. Cardiology (Basel), 1970, 55, 4, 249—254. 13. Mazurowa Aleksandra, Szadowska Ganna, Szmitglowski Andrzej, Litwinowicz Anna. Cardiology (Basel), 1970, 55, 4, 249—254. Arch. immunol. et ther. exp. 2, 1970, 18, 2, 280—287. 14. Papp J. W., Förster W., Szekeres L., Röster V. Experientia, 1966, 22, 8. 15. Sexton A. Brit. M. J. 1:1522. 1966. 16. Stern S. Am. Heart. J., 72, 569, 4, 1966. 17. Stern S. Am. Heart. J., 74, 2, 170, 1967. 18. Stern S. Israel, J. Med. Sc., 102—107. Vistolli O., Bertracchini G. Am. Heart. J., 75, 719, 1969.