

В. М. САМВЕЛЯН, С. С. ВАСИЛЯН

К ВОПРОСУ О СВЯЗИ МЕЖДУ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИМ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В литературе накоплен определенный экспериментальный и клинический материал о наличии противоаритмических свойств у некоторых местноанестезирующих средств, например у лидокаина, тримекаина и др. [12, 15, 8]. В то же время установлено, что активные противоаритмические средства, такие, как пропранолол, буманид, дифизопропил вызывают местную анестезию в небольших концентрациях [1, 7]. Однако в настоящее время не установлено, существует ли корреляционная связь между местноанестезирующей и противоаритмической активностью, или эти свойства присущи лишь некоторым из них.

С целью выяснения некоторых сторон механизма действия различных фармакологических средств проведено сопоставление противоаритмических и местноанестезирующих свойств некоторых новых и известных противоаритмических средств.

Материал и методы исследований. Противоаритмическое действие изучали на модели электрического раздражения предсердий [16]. Опыты проведены на торакотомированных, наркотизированных уретан-хлоралозой кошках в условиях искусственного дыхания. Параметры электрического раздражения: прямоугольные импульсы, частота 20 гц, длительностью 0,2 м/сек., напряжение 0,7—1,7 В, длительностью раздражения 5 сек. Препараты вводились в бедренную вену в объеме 0,2—0,5 мл. Определяли минимальные антиаритмические дозы (МАД), устраняющие аритмию в течение 5—10 минут.

Для суждения о возбудимости миокарда определяли также изменение длительности эффективного рефрактерного периода изолированного ушка сердца кролика по методике Дауэса [13] в модификации Аллеса и Эллиса [11], и Сеновой [9].

Способность фармакологических средств вызывать концевую анестезию изучалась на роговице глаза кролика по методу Ренье. За минимальную анестетическую концентрацию (МАК) принималась концентрация, вызывающая в течение 8 мин. устранение роговичного рефлекса. Фармакологические средства, не вызывающие анестезию в 1% концентрации, не рассматривались как местные анестетики. Проводниковая анестезия изучалась на седалищном нерве декапитированной ля-

гушки [4]. Определялись концентрации, вызывающие полный блок проведения нервных болевых импульсов по седалищному нерву в течение 30 мин.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке.

Результаты исследований. На модели электрического раздражения наиболее активными оказались дифизопронил, пропранолол, фубромеган, хинидин, тримекаин и буванид в дозах 1,5—3 мг/кг веса животного, устраняющие полностью чувствительность миокарда к электрическому раздражению в течение 5—10 мин. Остальные средства (метамизил, дифенид, арпенал, фенокаин) подобное действие оказывали в дозах 5—10 мг/кг, а новокаиномид в дозе 50 мг/кг веса животного (табл. 1).

Таблица 1

Способность фармакологических средств оказывать противоритмическое действие и вызывать местную (концевую и проводниковую) анестезию

Препараты	Противоаритмическое действие			Местноанестезирующая активность			
	МАД на модели электрического раздражения (кошка)		эффективные концентрации, удлиняющие эффективный рефрактерный период ушка сердца кролика на 15%	концевая анестезия (роговица глаза кролика)		проводниковая анестезия (седалищный нерв лягушки)	
	мг/кг	моль/мл		моль/мл	М А К		
			%		моль/мл	%	моль/мл
Дифизопропил	1,5	$3,5 \cdot 10^{-3}$	$4,6 \cdot 10^{-6}$ ($4,1 \cdot 10^{-6} \div 5,4 \cdot 10^{-6}$)	0,1	$1,2 \cdot 10^{-3}$	0,25	$5,9 \cdot 10^{-4}$
Пропранолол	2	$6,4 \cdot 10^{-3}$	$5,4 \cdot 10^{-6}$ ($5,10^{-6} \div 5,8 \cdot 10^{-6}$)	0,6	$1,6 \cdot 10^{-3}$	0,3	$9,7 \cdot 10^{-3}$
Фубромеган	2,5	$5,4 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-5}$ ($1,7 \cdot 10^{-5} \div 2,3 \cdot 10^{-5}$)	—	—	1	$2,2 \cdot 10^{-3}$
Хинидин	3	$3,8 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-6}$ ($4,5 \cdot 10^{-6} \div 5,5 \cdot 10^{-6}$)	—	—	2	$2,5 \cdot 10^{-3}$
Тримекаин	3	$1,1 \cdot 10^{-2}$	$7,7 \cdot 10^{-6}$ ($7,2 \cdot 10^{-6} \div 8,2 \cdot 10^{-6}$)	0,5	$1,8 \cdot 10^{-3}$	0,25	$8,8 \cdot 10^{-4}$
Буванид	3	$8,10^{-3}$	$6,2 \cdot 10^{-6}$ ($5,8 \cdot 10^{-6} \div 6,8 \cdot 10^{-6}$)	0,5	$1,3 \cdot 10^{-3}$	0,25	$6,6 \cdot 10^{-4}$
Метамизил	5	$1,4 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-6}$ ($0,7 \cdot 10^{-6} \div 1,3 \cdot 10^{-6}$)	1	$2,5 \cdot 10^{-3}$	0,4	$1,1 \cdot 10^{-3}$
Дифенид	5	$1,4 \cdot 10^{-2}$	$3,2 \cdot 10^{-6}$ ($2,7 \cdot 10^{-6} \div 3,7 \cdot 10^{-6}$)	—	—	0,25	$6,9 \cdot 10^{-4}$
Арпенал	5	$1,4 \cdot 10^{-2}$	$2,5 \cdot 10^{-6}$ ($2,1 \cdot 10^{-6} \div 2,9 \cdot 10^{-6}$)	—	—	0,25	$6,9 \cdot 10^{-4}$
Фенокаин	10	$2,2 \cdot 10^{-2}$	$9,6 \cdot 10^{-5}$ ($9,2 \cdot 10^{-5} \div 1 \cdot 10^{-4}$)	—	—	0,25	$5,5 \cdot 10^{-4}$
Новокаиномид	50	$1,8 \cdot 10^{-1}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$ ($1,5 \cdot 10^{-4} \div 2,1 \cdot 10^{-5}$)	—	—	2	$7,3 \cdot 10^{-3}$

Примечание: $P \leq 0,05$.

При рассмотрении данных по концевой анестезии стало очевидным, что большинство изученных противоаритмических средств не обладает выраженной концевой анестетической активностью, и поэтому не проводились корреляционные сопоставления между этими свойствами. При сопоставлении способности противоаритмических средств вызывать проводниковую анестезию и удлинять рефрактерный период миокарда не обнаружено определенной связи. Из рис. 1 видно, что непрерывная кривая, отражающая способность противоаритмических средств удлинять эффективный рефрактерный период явно не совпадает со значительными колебаниями местноанестезирующей (проводниковой) активности. Индекс корреляции, рассчитанный по А. Н. Кудрину и Г. Т. Пономаревой [5] и И. В. Попович [6] составляет 0,006. В то же время обнаружен тесный параллелизм между способностью фармакологических средств вызывать проводниковую анестезию на седалищном нерве лягушки и устранять нарушения ритма при электрическом раздражении предсердий (рис. 2). Индекс корреляции в этом случае равен 0,4.

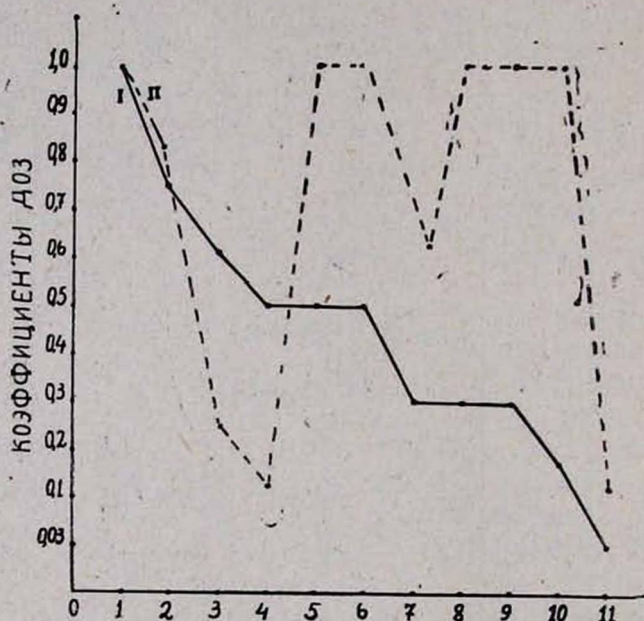


Рис. 1. Сопоставление способности фармакологических средств удлинять эффективный рефрактерный период ушка сердца кролика со способностью вызывать проводниковую анестезию. По оси абсцисс расположены фармакологические средства в порядке снижения активности на изолированном ушке сердца кролика: 1—метамилл, 2—арпенал, 3—дифенид, 4—пропранолол, 5—тримекан, 6—дифизопронил, 7—буманид, 8—хинидин, 9—фубромеган, 10—фенокаин, 11—новокаиномид.

Обсуждение результатов. При сопоставлении действия изученных фармакологических средств на уровень возбудимости миокарда по двум различным тестам—удлинению эффективного рефрактерного пе-

периода и устранению аритмии при электрическом раздражении предсердий наблюдается четкая корреляция [10]. Хотя и рефрактерный период является неотъемлемой стороной возбудимости сердечной мышцы, между степенью возбудимости и длительностью эффективного рефрактерного периода не существует какой-либо закономерной связи. Так и в наших экспериментах по тесту электрического раздражения наиболее активен дифизопропил, а по способности удлинять рефрактерный период — метамизил, почти неактивный на первой модели. В отличие от метамизила, дифизопропил обладает не только выраженными мускаринолитическими свойствами, но и высокой никотинолитической активностью [2, 7]. По-видимому, это удачное сочетание мускарино- и никотинолитических свойств определяет высокую противоаритмическую активность диоризопрпила. Подобное предположение подтверждается и ранее опубликованными работами [3], в которых подтверждаются данные относительно корреляции между противоаритмическим и местноанестезирующим действием при увеличении вдвое числа исследуемых фармакологических средств.

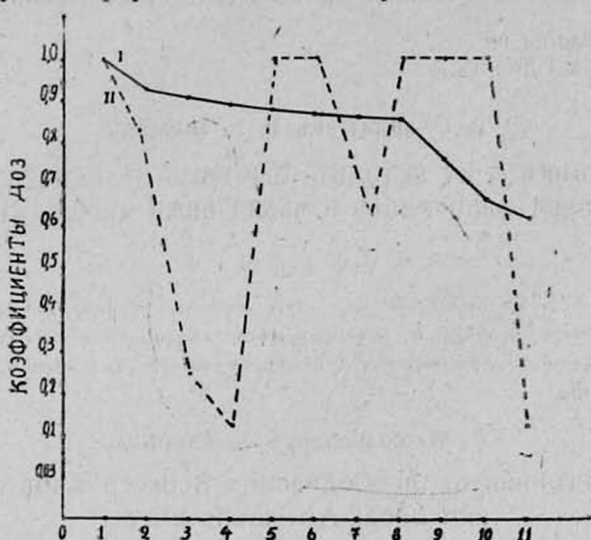


Рис. 2. Сопоставление способности фармакологических средств устранять аритмию сердца при раздражении электрическим током предсердий кошек со способностью вызывать проводниковую анестезию. Тот же порядок снижения активности на данной модели: 1—дифизопропил, 2—пропранолол, 3—фубромеган, 4—хинидин, 5—тримеканин, 6—буванид, 7—метамизил, 8—арпенал, 9—фенокаин, 10—новокаиномид. I—противоаритмическая активность, II—проводниковая анестезия. Остальные обозначения такие же, как на рис. 1.

Отсутствие корреляции между местноанестезирующей и противоаритмической активностью в работах некоторых авторов обусловлено, по-видимому, тем, что были сопоставлены показатели местной (концевой) анестезии на роговице глаза кролика, а не результаты опытов на седалищном нерве лягушки [14]. В настоящее время можно предполо-

жить, что имеется большое сходство в процессах проводимости нервных импульсов по нервному волокну и миокарду. Только дальнейшее сопоставление противоаритмической и местноанестезирующей активностей большого числа подобных фармакологических средств может внести ясность в этот важный теоретический вопрос и облегчить скрининг и отбор новых противоаритмических препаратов.

З а к л ю ч е н и е

Проведенные исследования показали, что существует определенная корреляционная связь между противоаритмической активностью фармакологических средств на модели аритмии сердца у кошек, вызванной электрическим током, и их способностью вызывать проводниковую анестезию на седалищном нерве лягушки. Подобная корреляционная связь отсутствует между способностью фармакологических средств удлинять эффективный рефрактерный период миокарда изолированного уха сердца кролика и их способностью вызывать проводниковую анестезию.

Институт кардиологии им.
Л. А. Оганесяна МЗ Арм. ССР

Поступила 19/II 1981 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՎԱՍԻԼՅԱՆ

ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱՆ ԱՆԶԳԱՅԱՑՆՈՂ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՄԻՋԵՎ ԳՈՅՈՒԹՅՈՒՆ ՈՒՆԵՑՈՂ ԿԱՊԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ա մ փ ն փ ու մ

Հայտնաբերված է, որ դոլոբյուն ունի սերտ կորեկացիոն կապ հետազոտված նյութերի հակաարիթմիկ հատկությունների և հաղորդակցական անզգայացնող հատկությունների միջև: Նման համադրակցությունը բացակայում է նրանց հակաարիթմիկ և վերջնային անզգայացնող հատկությունների միջև:

V. M. Samvelian, S. S. Vassilian

On the Problem of the Connection Between Antiarrhythmic and Local Anesthetic Effects

S u m m a r y

Correlation between the ability of the substances to remove arrhythmia caused by electrical irritation of the cat auricle and to cause conduction anesthesia on the frog sciatic nerve has been revealed. Such correlation is not observed in comparison of the ability of the substances to prolong the refractory period of the rabbit heart auricula and cause final and conduction anesthesia. The activities of 11 known and new antiarrhythmic substances have been compared.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Барлоу Р. Б. Введение в химическую фармакологию. М., 1959.
2. Денисенко П. П. Автореф. докт. дисс. Л., 1962.
3. Дядюра Ж. А., Львов М. В. Фармакол. токсикол., 1975, 2, 170.
4. Зилев Г. И. Руководство к практическим занятиям по физиологии. М., 1948.
5. Кудрин А. И., Пономарева Г. Т. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М., 1967.
6. Попович И. В. В кн.: «Методика экономических исследований в сельском хозяйстве». М., 1973, 71.
7. Самвелян В. М. Изв. АН

Арм. ССР, серия биол., 1965, 3, 55. 8. Самвелян В. М., Прянишникова Н. Т., Погосян С. А. и др. Кардиология, 1978, 4, 85. 9. Сенова З. П. Автореф. канд. дисс., М., 1967. 10. Сигал А. М. Ритм сердечной деятельности и их нарушение. М., 1958. 11. Alles G., Ellis C. J. Pharmacol. Expl. Therap., 1948, 54, 416. 12. Brown R. B., Acheson G. H. Ibid. 1951, 102, 200. 13. Dawes G. L. Brit. J. Pharmacol., 1946, 1, 90. 14. Ferrero E., Manzoni L. Bull. Chim. Pharmacol., 1972, 111, 277. 15. Mallnow F. M., Battle F. F., Malamud B. Arch. Internat. Pharmacodyn., 1955, 102, 226. 16. Rosenblueth A., Ramos C. Amer. Heart J., 1947, 33, 677.

