

О КАРДИОТОНИЧЕСКИХ И АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ИНДОМЕТАЦИНА

Применение индометацина в качестве ингибитора биосинтеза простагландинов по мнению многих авторов обуславливает его характерные воздействия на различные функциональные показатели организма, в том числе на сократительную функцию миокарда [1—3, 5].

Литературные данные о фармакологических свойствах индометацина достаточно обширны, но и разноречивы, что предположительно объясняется опосредованным действием препарата и наличием большой серии ингибируемых им простагландинов. Имеются многочисленные данные о кардиостимулирующем эффекте простагландинов (ПГ), в частности о положительном инотропном и хронотропном действии ПГ серий E и F [5, 7, 9, 10, 12]. Однако экзогенное введение ПГ_{G₂} и ПГ_{H₂} оказывает угнетающее влияние на сократительную активность миокарда [7], а малые дозы МГЕ₂ и ППГ₂ и блокирование синтеза эндогенных ПГ стимулирует возникновение спонтанных аритмий [13]. Обнаружение адренозащитного свойства у индометацина, которое заключается в предотвращении гибели животных при введении им летальных доз катехоламинов [2] и адренонегативное действие препарата на модели сокращающихся эксплантатов эмбрионального миокарда в культуре [6] послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Методы исследования. Опыты были поставлены на 24 беспородных белых крысах обоего пола (120—180 г), наркотизированных нембуталом (25 мг/кг массы) и на 30 сокращающихся эксплантатах эмбрионального миокарда цыплят 6—7-дневной инкубации в культуре. Для регистрации амплитуды и частоты сокращений сердца животных в условиях острого опыта *in situ* был разработан специальной фотоэлектрический датчик—преобразователь механических колебаний в электрические. Одновременно регистрировался верхушечный потенциал сердца, выведенного из грудной клетки. Экспериментальную модель аритмии воспроизводили внутривенным введением крысам аконитина (40 мкг/кг массы). Животным I группы за 30 мин до введения аконитина интраперитонеально вводили по 50 мг/кг массы индометацина. Крысам II группы индометацин в той же дозе вводился спустя 10 мин после введения аконитина. Контрольным животным вводился только аконитин. Аналогичные опыты проводились и на модели аконитиновой аритмии в культуре сокращающихся предсердных эксплантатов эмбрионального миокарда кур. Аритмия вызывалась введением аконитина непосредственно в питательную среду в концентрации $1 \cdot 10^{-12}$ — $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл. Индометацин вводился в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл. Эксплантаты культивировались в питательной среде на основе 199 среды для куль-

тур тканей (85%) с добавлением нативной лошадиной сыворотки (15%). Регистрация сокращений эксплантатов производилась с помощью модифицированной фотоэлектрической установки [4].

Результаты и их обсуждение. Результаты, полученные в ходе экспериментов, показали, что индометацин на модели адонитиновой аритмии, обладая положительным инотропным и отрицательным хронотропным действием, одновременно с этим проявлял выраженное антиаритмическое свойство как в опытах с эксплантатами эмбрионального миокарда, так и в опытах на животных.

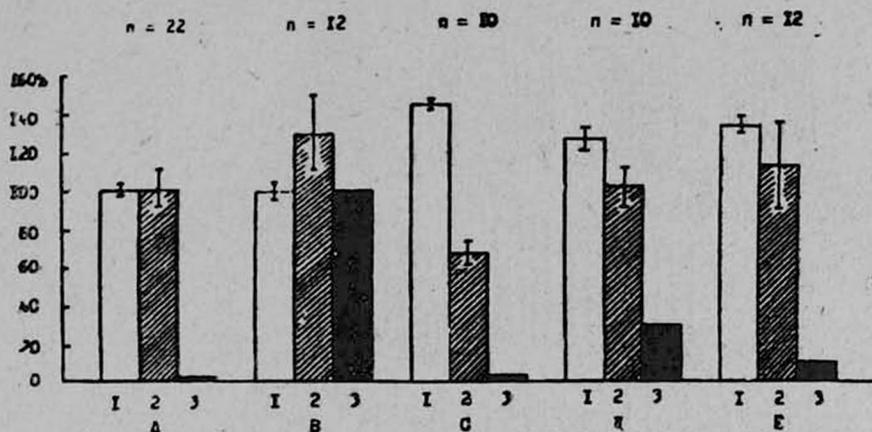


Рис. 1. Профилактическое и лечебное действие индометацина при аритмиях, вызванных аконитином в культуре сокращающихся эксплантатов куриного эмбрионального миокарда. А—исходные сокращения; В—через 30 мин после введения индометацина; Д—через 30 мин после введения аконитина на фоне действия индометацина; Е—через 30 мин после введения индометацина на фоне действия аконитина. 1—амплитуда сокращений, 2—частота сокращений, 3—аритмия.

Так, например, в культуре сокращающихся эксплантатов аконитин в конечном разведении ($1 \cdot 10^{-8}$ г/мл) через 3—5 мин индуцировал появление аритмий во всех контрольных опытах, которые сопровождалось увеличением ритма (на 28%) и незначительным уменьшением амплитуды сокращений по сравнению с исходными показателями. В ходе опытов преимущественно регистрировались аperiodические нарушения ритма по типу мерцательной аритмии и фибрилляций, что однако не исключало развитие периодических аритмий по типу бигеминий, тригеминий и др. Продолжительность аритмий в контрольной серии лимитировалась длительностью наблюдений (до 1,5—2 час) и остановкой пульса эксплантатов. В 1-й серии введение индометацина ($1 \cdot 10^{-4}$ г/мл) в питательную среду с профилактической целью предотвращало появление аритмий в 80% случаев и одновременно с этим вызывало увеличение амплитуды (на 26%) и восстановление ритма сокращений практически до исходного уровня. Во 2-й серии введение индометацина в той же концентрации на фоне выраженной аритмии оказывало благоприятное стабилизирующее действие на сократительную функцию экспланта-

твѣ миокарда, которое выражалось в восстановлении нормального ритма в 90% случаев. Одновременно с этим уменьшалась частота на 18% и увеличивалась амплитуда сокращений на 34% (рис. 1, 2). Полученные результаты при моделировании аконитиновой аритмии на эксплантах эмбрионального миокарда свидетельствуют о сохранении в полной мере специфического инотропного действия индометацина.

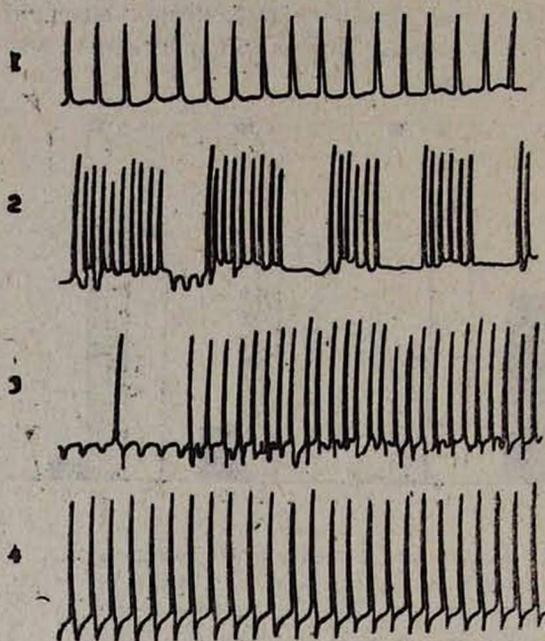


Рис. 2. Устранение индометацином аритмии, вызванной аконитином в культуре сокращающихся эксплантатов эмбрионального куриного миокарда. 1—исходные сокращения. 2—аритмия, вызванная аконитином. 3—через 10 мин после введения индометацина. 4—через 30 мин после введения индометацина.

В аналогичных опытах, проведенных на крысах в условиях *in situ* были получены сходные результаты. У животных 1-й серии изучалось профилактическое действие индометацина при аритмиях сердца, вызванных аконитином. Оказалось, что предварительное в/б введение индометацина через 30 мин вызывало типичный кардиотонический эффект с увеличением силы сокращений на 25,9% ($P < 0,05$) и уменьшением ритма на 19,6%. Введение же аконитина на этом фоне приводило к появлению умеренной аритмии лишь в 12,5% случаев (в контроле выраженная аритмия наблюдалась у всех животных). Предварительное введение индометацина в значительной степени предотвращало изменения в динамических показателях сократительной активности миокарда под влиянием аконитина (рис. 3). Так, амплитуда сокращений уменьшалась незначительно и достигала лишь 93% от первоначальных показателей (в контроле 35,5%), величина верхушечного потенциала 92% (в контроле 49,4%), а частота от исходных величин 91% (в контроле повышалась до 119%). Кроме того индометацин предотвращал гибель подопытных животных от токсических доз аконитина, в контрольной серии гибель животных достигала 50%.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что индометацин, обладая выраженными кардиотоническими свойствами,

предотвращает развитие аритмий у крыс и одновременно с этим предотвращает их гибель. Положительный инотропный эффект и урежение сердечного ритма создает наиболее экономный режим работы сердца, что способствует восстановлению энергетических ресурсов миокарда.

Антиаритмические свойства индометацина, по всей вероятности, обусловлены увеличением эффективности рефрактерного периода и повышением порога возбудимости миокарда. Учитывая, что в характере действия индометацина и простагландинов на сократительную функцию миокарда имеется определенный антагонизм [5, 6, 10, 12], можно пред-

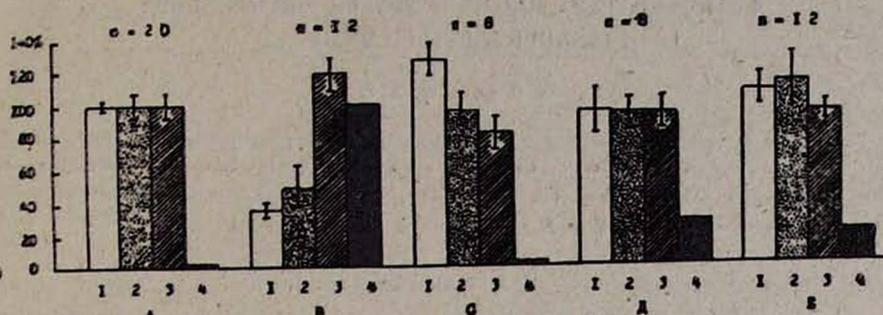


Рис. 3. Профилактическое и лечебное действие индометацина при аритмиях сердца у крыс, вызванных аконитином. А—исходные сокращения; В—через 30 мин после введения индометацина; Д—через 30 мин после комбинированного введения аконитина на фоне действия индометацина; Е—через 30 мин после комбинированного введения индометацина на фоне действия аконитина. 1—амплитуда сокращений. 2—амплитуда верхушечного потенциала (ЭКГ), 3—частота сокращений, 4—аритмия.

положить, что в основе кардиотонических свойств индометацина лежит механизм непосредственного влияния на мембрану миокардиоцитов. Заслуживает внимания также факт обнаружения в тканях куриного эмбриона структурного аналога индометацина индол-3-уксусной кислоты в относительно постоянной концентрации [11], что указывает на возможность существования связи между фармакологическими свойствами индометацина и наличием активных природных аналогов. Необходимо также подчеркнуть, что большинство противоаритмических средств, влияющих непосредственно на мембрану клеток миокарда, уменьшают сократительную активность сердца, в особенности хинидин и в меньшей степени новокаинамид и аймалин, что отрицательно сказывается на функциональном состоянии сердца. Индометацин в отличие от названных препаратов лишен этого недостатка, что позволяет рекомендовать этот препарат для дальнейших испытаний в качестве кардиотонического и антиаритмического средства.

Выводы

1. Индометацин обладает выраженными антиаритмическими и кардиотоническими свойствами, что выражается в положительном инотропном и отрицательном хронотропном действиях на миокард в условиях аконитиновой аритмии.

2. Кардиотонические и антиаритмические свойства индометацина проявляются как на клеточном уровне так и в условиях целостного организма.

3. Индометацин предотвращает гибель подопытных животных от токсических доз аконитина.

Ереванский медицинский институт

Поступила 1/VI 1983 г.

Ն. Ֆ. ԿՐԱՍՆԻԿՈՎ

ԻՆՎԻՄԵՏԱՑԻՆԻ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ԵՎ ԿԱՐԴԻՈՏՈՆԻԿ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ֆոտոէլեկտրիկ գրանցման մեթոդով ուսումնասիրված է ինդոմետացինի ազդեցությունը հյուսվածքային կուլտուրայում հալի սաղմնային սրտամկանի էքսպլանտատի և առնետի սրտամկանի կծկողական ակտիվության վրա ակոնիտինային առիթմիայի պայմաններում: Հաստատված է, որ ինդոմետացինը օժտված է հակաառիթմիկ և կարդիոտոնիկ հատկությամբ:

N. F. Krasnikov

On Cardiotonic and Antiarrhythmic Properties
of Intometacin

S u m m a r y

By the method of photoelectric registration the effect of indometacin on the contractile activity of the explants of the hen embrional myocardium in culture and rat myocardium has been studied in conditions of the whole organism on the mode of aconitic arrhythmia. It is established that indometacin has antiarrhythmic and cardiotonic properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вальдман А. В., Даринский Н. В., Медведев О. С. Тезисы докл. Всес. симп. Простагландины и кровообращение, 1980, 26—27.
2. Габриелян Э. С., Карапетян А. Е., Сисакян С. А., Тусузьян А. Т. Кровообращение, 1978, 5, 9—15.
3. Гелинг Н. Г., Черепаченко Н. М. и др. Тезисы докл. Всес. симп. Простагландины и кровообращение, 1980, 31—32.
4. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А., Львов М. В., Манукян Г. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1969, 9, 124.
5. Каверина Н. В., Розоков Ю. В. Тезисы докл. Всес. симп. Простагландины и кровообращение, 1980, 59—60.
6. Красников Н. Ф. В сб.: «Вопросы общей и частной патологии», 1979, 4—6.
7. Смирнов И. Е., Самель Н. Э., Фаххуллин И. А. и др. Тезисы докл. Всес. симп. Простагландины и кровообращение, 1980, 71—73.
8. Fitzpatrick T. M., Alter I., Corey E. Y., Rammel P. W., Rose Y. C., Yloi P. A. Cirkulat. Res., 1978, 42, 192—195.
9. Ferreria S. H., Moncada and Vane J. R. Nature wen New Biol., 1971, 231, 237—239.
10. Hoffman P., Ments P., Portsthr W. Y. Mol. Cell. Cardiol., 1977, 9, 21—22.
11. Ichimira Hurosi, Yamaki Toshio Y. Develop. Grow. and Differ., 1975, 17, 3, 275—279.
12. Maura A. M., Simpkins H. Y. Mol. Cell. Cardiol., 1975, 7, 71—77.
13. Swift A., Karmazin M., Horrobin D. F. Manku M., S. et al. Prostaglandins, 1978, 651—657.