

В. М. АВАКЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИЗИНДАМОНА-
ДИХЛОРМЕТИЛАТА N-(β -ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛ)-4, 5, 6, 7-
ТЕТРАХЛОРИЗОИНДОЛИНА

(Сообщение 2)

Общее действие и токсичность. Влияние хизиндамона на кровяное давление.

Ранее было установлено [4], что хизиндамон обладает выраженным блокирующим действием на н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, мозгового слоя надпочечников, каротидных клубочков и центральной нервной системы. Хизиндамон вызывает также уменьшение некоторых висцеро-висцеральных рефлекторных реакций. Очевидно, указанными свойствами в основном и обуславливается выраженная и длительная гипотензивная активность хизиндамона.

Следовательно, подробное изучение гипотензивной активности и токсичности хизиндамона представляет практический интерес с точки зрения его применения при лечении разных гипертензивных состояний (гипертоническая болезнь и др.).

Общее действие и токсичность. Опыты проводились на мышах, крысах и кроликах.

Опыты на мышах. В опытах на белых мышах весом 18—20 г хизиндамон вводился *per os* и внутрибрюшинно. Каждая доза вводилась 10 животным.

При введении хизиндамона внутрь в дозе 250 мг/кг заметных изменений в поведении животных не отмечено. При дозе 300 мг/кг у мышей наблюдается заторможенность, ослабление дыхания. Четыре мыши пали через 1 ч. Через 24 ч. оставшиеся шесть мышей не отличались от контрольных. При дозе 350 мг/кг наступает состояние, напоминающее наркоз: расслабление мышц конечностей, боковое положение, редкое дыхание. Доза 400 мг/кг является абсолютно смертельной. Средняя смертельная доза хизиндамона при введении внутрь равна 325 мг/кг*.

В другой серии опытов хизиндамон вводился внутрибрюшинно. Выяснилось, что через 10—15 мин. после введения препарата в дозе 25 мг/кг наступает заторможенность и сонливость, которые проходят через 2—4 ч. При дозе 50 мг/кг через 10—15 мин. у мышей наблюдалось закрытие глазных щелей, заторможенность и затруднение дыхания. 2 мыши из 10 пали. При дозе 75 мг/кг дыхание становилось

* Во всех проведенных опытах средняя смертельная доза вычислялась по методу Г. Н. Першина [2].

затрудненным, животные принимали боковое положение. При этой дозе 8 мышей из 10 пало. Средняя смертельная доза хизиндамона при внутривенном введении мышам равна 62,5 мг/кг.

Опыты на крысах. Опыты проводились на белых крысах весом 130—140 г. Хизиндамон вводился в хвостовую вену в виде 1% раствора на дважды перегнанной воде. Каждая доза вводилась 5 животным.

Было установлено, что через 15—20 сек. после введения хизиндамона в дозе 25 мг/кг у животных наступает беспокойство, подергивание мышц конечностей и туловища, затруднение дыхания. При дозе 30 мг/кг у 3 животных наблюдались сильные судороги, затем расслабление мышц конечностей, остановка дыхания. Сердце продолжало биться в течение 1 мин. после остановки дыхания. У оставшихся 2 животных наблюдались сильные подергивания мышц, затем заторможенность и сонливость. Через 24 ч. эти крысы не отличались от контрольных. При дозе 35 мг/кг у всех 5 крыс наступали сильные клонические судороги, затем расслабление мышц конечностей и туловища, боковое положение, урежение и остановка дыхания. Средняя смертельная доза хизиндамона при внутривенном введении белым крысам составляла 29,5 мг/кг. Эти данные совпадают с данными Пламмер и сотр. [3], согласно которым в опытах на белых крысах при внутривенном введении средняя смертельная доза эколида (зарубежного аналога хизиндамона) равна 28 мг/кг.

Опыты на кроликах. Опыты проводились на кроликах весом 2,2—3 кг. Хизиндамон вводился внутрь в желатиновых капсулах. Было установлено, что при дозах 10—30 мг препарат не вызывает заметных изменений в поведении животных. При дозах 40 и 80 мг через 40—60 мин. наблюдается подавленность, сонливость. Через 8—12 ч. эти животные не отличались от контрольных. При дозах 120—160 мг/кг через 30—40 мин. наступает заторможенность, урежение дыхания, расслабление мышц задних конечностей. Через 24 ч. эти явления проходили.

Испытание на хроническую токсичность. Токсичность хизиндамона при длительном введении испытывалась на 4 кроликах.

Препарат вводился *per os* в желатиновых капсулах ежедневно в дозе 10 мг на животное. Велось наблюдение за общим состоянием животных, их поведением. Ежедневно определялись вес, температура в прямой кишке, а раз в неделю производился анализ крови.

Результаты приведены в табл. 1. При ежедневном введении хизиндамона на протяжении трех недель существенных изменений в показателях у кроликов, получивших препарат, по сравнению с контрольными не было отмечено.

Действие хизиндамона на кровяное давление. Острые опыты. Опыты проводились на наркотизированных кошках и собаках, и на кроликах без наркоза. Кошки наркотизировались внутривенным введением смеси уретана (1 г/кг) и нембутала (10 мг/кг). Опыты на собаках проводились под морфин-уретановым наркозом: предваритель-

Таблица 1

Хроническая токсичность хизиндамона

На протяжении 3 недель кроликам (1, 2, 3 и 4) *per os* вводился хизиндамон в дозе 10 мг на животное (кролики 5 и 6 контрольные)

№ кролика	День опыта	Вес в г	Температура в прямой кишке в С°	% гемоглобина	Число эритроцитов	Число лейкоцитов
Кролик 1	1-й день	3,000	38,4	53	5,080000	7,250
	8-й день	3,250	39,2	60	5,070000	10,080
	16-й день	3,300	39,1	58	4,870000	10,100
	22-й день	3,240	39,1	64	5,160000	12,640
Кролик 2	1-й день	2,400	38,4	62	6,270000	11,250
	8-й день	2,500	38,8	62	6,330000	9,800
	16-й день	2,580	39,2	61	5,900000	12,200
	22-й день	2,400	39,4	60	6,250000	12,400
Кролик 3	1-й день	2,250	38,6	58	4,950000	7,240
	8-й день	2,420	39,3	61	5,260000	9,200
	16-й день	2,520	39,1	55	5,130000	11,000
	22-й день	2,450	39	60	5,240000	10,900
Кролик 4	1-й день	2,400	38,6	53	5,760000	8,840
	8-й день	2,500	39,2	58	5,380000	11,000
	16-й день	2,420	39,3	58	5,260000	8,300
	22-й день	2,400	39,3	60	5,420000	10,700
Кролик 5 контрольный	1-й день	2,200	38,5	62	4,010000	11,500
	8-й день	2,300	39,3	55	4,890000	11,500
	16-й день	2,300	39,3	59	5,310000	12,500
	22-й день	2,200	39,2	62	5,090000	14,200
Кролик 6 контрольный	1-й день	2,500	39,2	64	5,150000	9,840
	8-й день	2,480	39,5	63	5,340000	10,040
	16-й день	2,530	39,2	63	5,670000	10,200
	22-й день	2,350	39,3	68	5,570000	12,840

но подкожно вводился морфин в дозе 10 мг/кг, а через 10—15 мин. внутривенно — уретан в дозе 1 г/кг.

Кровяное давление регистрировалось посредством ртутного манометра в сонной артерии. Хизиндамон вводился в бедренную вену в виде 1 и 0,1% растворов, приготовленных на дважды перегнанной воде.

В опытах на кошках и собаках было установлено, что хизиндамон в дозах 0,1—0,2 мг/кг приводит к понижению кровяного давления на 15—20 мм ртутного столба. При дозах 0,3—0,5 мг/кг наступает понижение кровяного давления на 30—70 мм ртутного столба. Гипотензивное действие хизиндамона весьма продолжительное. Так, при дозах 0,3—0,5 мг/кг он приводит к понижению давления, которое в течение 6—8 ч. не восстанавливается до исходного уровня. В этих условиях опыта гипотензивный эффект, вызванный ганглиоблокирующим препаратом — пентамином в дозах 3—5 мг/кг, полностью проходил через 1—2 ч. По силе и по продолжительности гипотензивного действия хизиндамон намного превосходит также гексоний (рис. 1).

В опытах на кроликах без наркоза гипотензивное действие хизиндамона проявляется в сравнительно больших дозах — 0,2—0,5 мг/кг.

Однако глубина и продолжительность этого эффекта хизиндамона существенно не отличалась от гипотензивных эффектов, наблюдаемых в опытах на кошках и собаках.

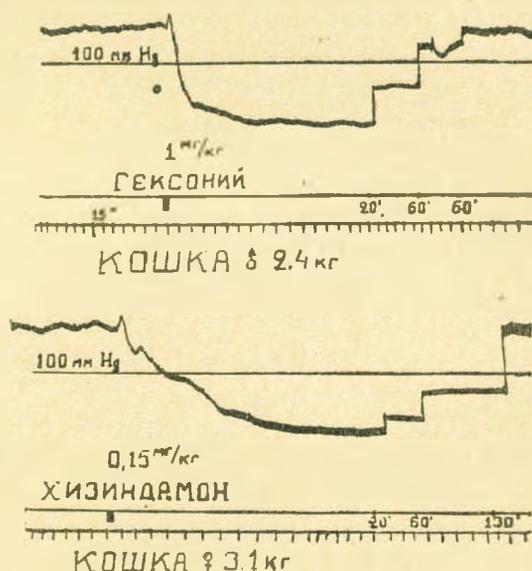


Рис. 1. По силе и продолжительности гипотензивного действия хизиндамон превосходит ганглио-блокирующий препарат гексоний. Опыт на наркотизированных кошках (вес 2,4 и 3,1 кг): 1 — внутривенное введение гексония в дозе 1 мг/кг; 2 — внутривенное введение хизиндамона в дозе 0,15 мг/кг. Сверху вниз: запись кровяного давления, отметки введения препарата, отметки остановки барабана в мин. и отметки времени (15 сек.).

Препарат хизиндамон приводит к понижению кровяного давления также при введении внутрь. Так, в опытах на наркотизированных кошках введение 1% раствора хизиндамона в желудок посредством зонда, из расчета 3—3,5 мг/кг, через 35—40 мин. приводит к понижению кровяного давления. С повышением дозы наступает усиление и увеличение продолжительности гипотензивного действия хизиндамона. Так, при дозах 4,5—5 мг/кг кровяное давление понижается на 70—80 мм ртутного столба и в течение 4—5 ч. не восстанавливается до исходного уровня (рис. 2).

Следует отметить, что во всех вышеприведенных опытах уровень понижения кровяного давления, вызванный первой дозой препарата, лишь незначительно усиливается при повторных его введениях даже в больших дозах.

Таким образом, при различных путях введения препарат хизиндамон проявляет выраженную гипотензивную активность. Механизм этого действия еще полностью не выяснен. Гипотензивное действие хизиндамона нельзя объяснить его угнетающим влиянием на сердце, так как в

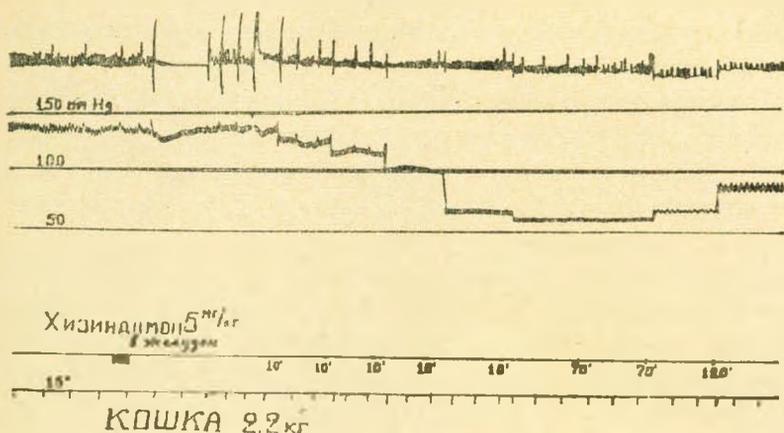


Рис. 2. В опытах на наркотизированных кошках введение хизиндамона в желудок в дозе 5 мг/кг приводит к сильному и длительному понижению кровяного давления. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,2 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки введения хизиндамона в желудок в дозе 5 мг/кг, отметки остановки барабана в мин. и отметки времени (15 сек).

опытах на изолированном сердце лягушки и котенка препарат даже в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ не приводит к заметному изменению амплитуды и частоты сердечных сокращений (рис. 3).

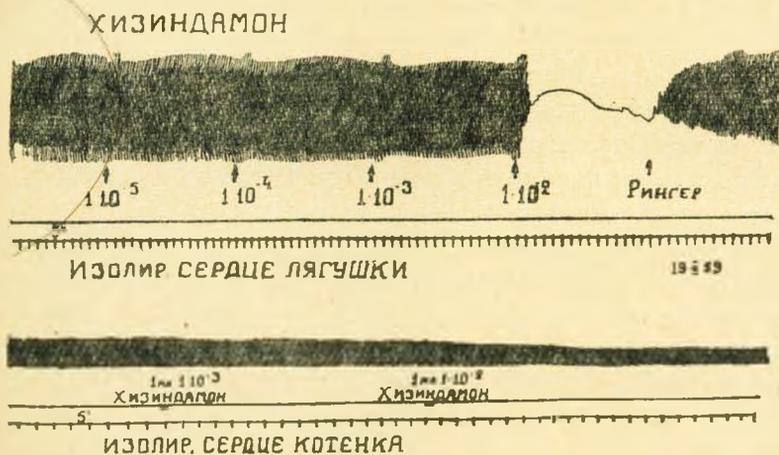


Рис. 3. Опыт на изолированных сердцах лягушки (а) и котенка (б). Хизиндамон в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ не приводит к заметному изменению амплитуды и частоты сердечных сокращений.

Хизиндамон при концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ также не оказывает существенного влияния на тонус сосудов изолированного уха кролика. Это дает основание предполагать, что непосредственное влияние препарата на стенки сосудов не может играть решающей роли в его гипотензивном действии. Весьма возможно, что в гипотензивном действии хизиндамона важное значение имеет его блокирующее влияние образования.

Действие хизиндамона на кровяное давление кроликов в условиях хронического опыта. Опыты проводились на 5 кроликах весом 2,5—3 кг. Кровяное давление измерялось методом Короткова в общей сонной артерии, выведенной в кожный лоскут. Исходное давление у кроликов равнялось 95—100 мм ртутного столба. За 2 месяца до начала опыта введением питуитрина по методу А. А. Белоус [1] у всех кроликов была вызвана экспериментальная гипертония: кровяное давление у 4 животных повысилось до 170—180 мм ртутного столба, а у одного до 120 мм. Давление измерялось 3 раза в день (в 9, 14 и 19 ч.). Контрольными измерениями, проведенными в течение 5 дней, был установлен исходный фон. Препарат вводился *per os* в желатиновых капсулах. Полученные данные представлены в виде диаграммы (рис. 4). Как видно из диаграммы, хизиндамон в дозе 10 мг на животное приводит к понижению кровяного давления на 30—40 мм ртутного столба (кролики 1 и 2). Дальнейшими введениями препарата в дозах 10, 20, 10 и 10 мг на животное удается поддерживать гипотензивный эффект, вызванный первой дозой. После прекращения дачи препарата кровяное давление у животных постепенно восстанавливается и через 35—40 дней доходит до исходного уровня.

У кроликов 3 и 4 первое введение хизиндамона в дозе 20 мг на животное соответственно приводит к резкому понижению кровяного давления на 80 и 120 мм ртутного столба. После последующих четырех введений в дозах 20, 30, 15 и 15 мг кровяное давление постепенно повышается и доходит до исходного уровня через 40—42 дня.

Опыт на пятом кролике представляет интерес в том отношении, что несмотря на сравнительно низкий уровень кровяного давления, однократное введение хизиндамона в дозе 40 мг/кг все же приводит к существенному и длительному понижению кровяного давления.

Следует отметить одно обстоятельство, которое не нашло отражения в диаграмме. В первые дни введение хизиндамона в дозе 10 мг на животное приводит к постепенному понижению кровяного давления, которое через 8—12 ч. восстанавливается до исходного уровня. При дозах 20 и 40 мг (кролики 3, 4, 5) хизиндамон приводит к выраженному падению кровяного давления, которое держится в течение 18—24 ч. Это дает основание думать, что для получения равномерного, постепенного и не сильного гипотензивного эффекта, лечение гипертонии целесообразно начинать малыми дозами хизиндамона, но давать в день не один, а два раза.

В ы в о д ы

Из вышеприведенных экспериментов, проведенных на разных лабораторных животных в условиях острого и хронического опыта, следует, что препарат хизиндамон-дихлорметилат N(- β -диметиламиноэтил) — 4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина обладает выраженной гипотензивной активностью. По силе гипотензивного действия он превосхо-

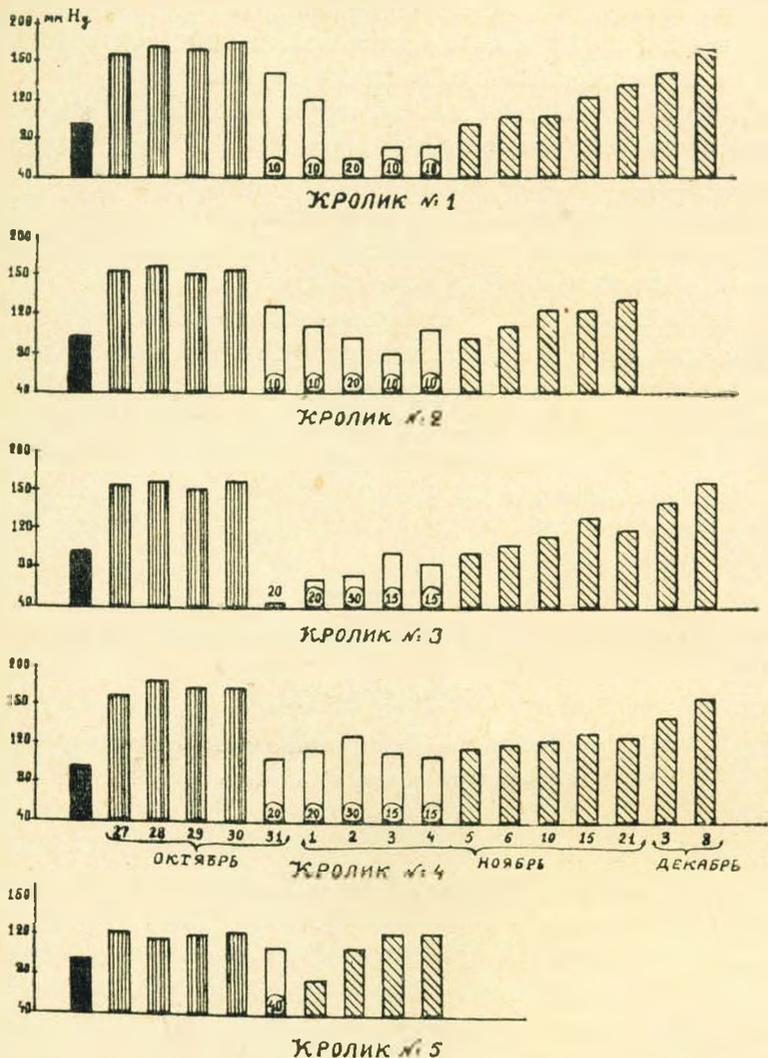


Рис. 4. В опытах на кроликах с экспериментальной питуитриновой гипертензией препарат хизиндамон приводит к выраженному и длительному понижению кровяного давления. Высота столбиков соответствует уровню кровяного давления в мм ртутного столба у животных в 2 часа дня до введения питуитрина ■, через 2 месяца после введения питуитрина ▨, в дни введения хизиндамона ▩ и после введения хизиндамона ▪. Все кролики препарат получали в желатиновых капсулах в 10 ч. утра. В кружках указаны дозы хизиндамона в мг на животное.

дит ганглиоблокирующие препараты пентамин и гексоний (опыты на кошках и собаках). Хизиндамон выгодно отличается от указанных соединений также длительностью гипотензивного действия. Так, в опытах на кошках при дозе 0,5 мг/кг он приводит к более длительному понижению кровяного давления (5 и более ч.), чем пентамин в десятикратно

большой дозе. Важной особенностью действия хизиндамона, установленной Пламмер и сотр. [3] и подтвержденной нашими опытами, является его высокая эффективность при введении внутрь.

У кроликов с экспериментальной питуитриновой гипертонией пятидневное введение хизиндамона $per os$ в дозе 10—20 мг на животное приводит к длительному понижению кровяного давления.

Хизиндамон малотоксичен. При введении $per os$ белые мыши переносят 250 мг/кг, средняя смертельная доза DL_{50} равна 325 мг/кг. При ежедневном введении $per os$ в дозе 10 мг на протяжении 3 недель у кроликов не наблюдаются существенных отклонений от нормы.

Полученный экспериментальный материал дал основание предлагать хизиндамон в качестве ганглиоблокирующего средства при лечении гипертонической болезни. Решением Фармакологического комитета АМН СССР от 28.IX 1959 г. хизиндамон допущен к клиническим испытаниям.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Поступило 29.V 1959 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ

ԽԻԶԻՆԴԱՄՈՆԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄԸ

(Հաղորդում 2-րդ)

Խիզինդամոնի ընդհանուր ազդեցությունը, տոքսիկակաճությունը
և ազդեցությունը արյան ճնշման վրա

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Հարորատոր տարրեր կենդանիների վրա սուր և խրոնիկական փորձի պայմաններում կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ խիզինդամոնը (N-(β -դիմեթիլամինոէթիլ)-4, 5, 6, 7-տետրաբլորիդսինդոլինի դիբլորմեթիլատը) օժտված է ուժեղ հիպոտենզիվ հատկությամբ:

Հիպոտենզիվ ազդեցության ուժի և տևողության անսակետից խիզինդամոնը դերազանցում է գանգլիոլիտիկ պրեպարատներ պենտամինին և գեկսոնիումին: Խիզինդամոնի ազդեցության տակ արյան ճնշման ուժեղ և երկարատև անկում է առաջանում նաև էքսպիրիմենտալ հիպերատենիա ունեցող ճագարների մոտ:

Ստացված արդյունքները հիմք են տվել խիզինդամոնը առաջադրել հիպերատենիկ հիվանդությամբ տառապողներին բուժելու համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белоус А. А. Гипотензивное действие дибазола у кроликов с экспериментальной питуитриновой гипертонией. Фармакология и токсикология, т. 17, 3, стр. 10—13, 1954.
2. Першин Г. Н. Определение средней смертельной дозы. Фармакология и токсикология, т. 13, 3, 53—56, 1950.
3. Plummer A. I., Trapold I. H., Schneider I. A., Maxwell R. A. and Earl A. E. J. Pharmacol. Exp. Therap. **115**, 2, 172—184, 1955.
4. Мнджоян А. Л., Авакян В. М. Фармакологическая характеристика хизиндамона-дихлорметилата N-(β -диметиламиноэтил)-4,5,6,7-тетрахлоризондолина (сообщение 1-ое). Известия АН АрмССР (биолог. науки), XII, 7, 1959.