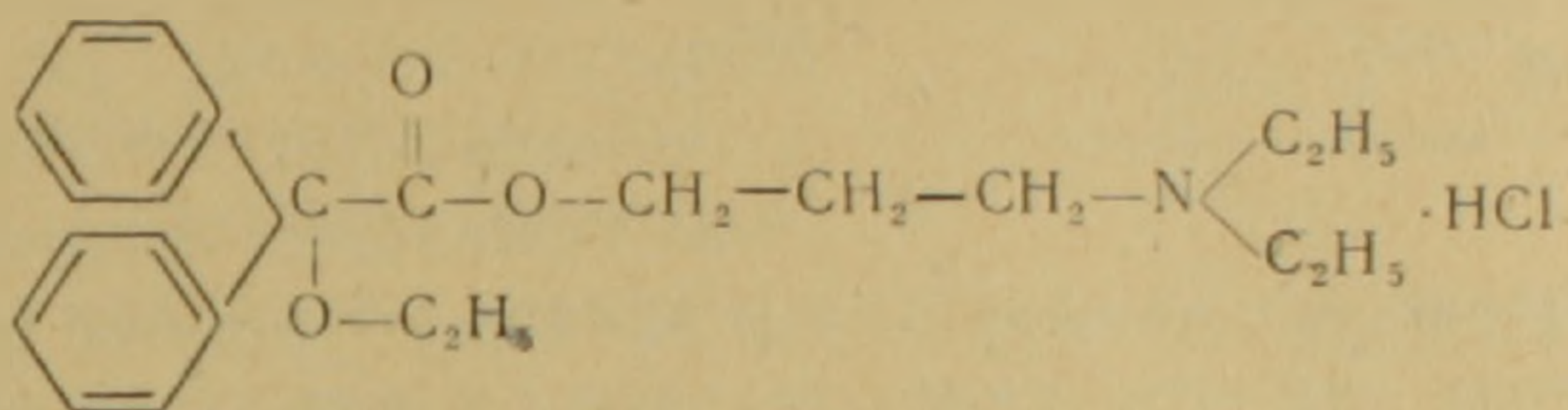


В. М. САМВЕЛЯН

К ФАРМАКОЛОГИИ ЭТПЕНАЛА

Среди многочисленных производных дифенилалкоксиуксусных кислот по своим выраженным центральным «Н» и «М» холинолитическим эффектам был отобран препарат этпенал — диэтиламинопропиловый эфир дифенилэтоксиксусной кислоты.



В настоящей работе представлены данные фармакологического исследования этпенала, касающиеся его действия на периферическую нервную систему. Влияние на центральную нервную систему будет изложено в отдельной статье.

Влияние этпенала на «М» холинореактивные системы

Изолированное сердце лягушки. На изолированном сердце лягушки этпенал в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$, $5 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-8}$ не оказывал отрицательного инотропного влияния.

В тех же концентрациях этпенал заметно уменьшал угнетающее действие ацетилхолина: в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ уменьшал эффект ацетилхолина на 62, в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ на 85%.

Изолированная кишка кошки. На отрезке изолированной кишки этпенал вызывал угнетение ацетилхолиновых сокращений в концентрации $1 \cdot 10^{-10}$. В концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ снижал сокращения изолированной кишки кошки на 78%.

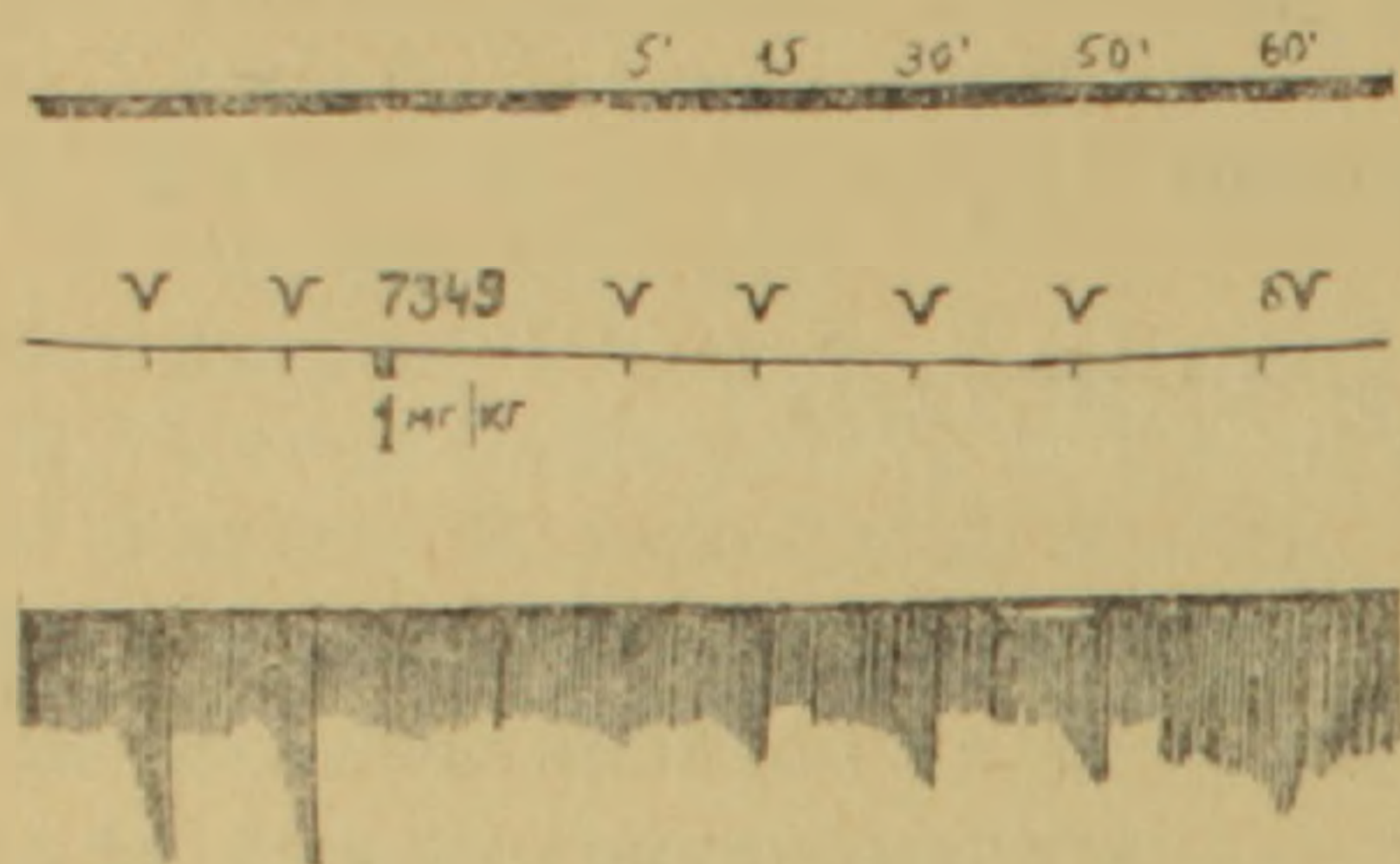
Для выяснения прямого миотропного эффекта препарата ставились опыты на бариевой контрактуры кишки кошки. Сокращения вызывались хлористым барием в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$. В концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ этпенал снижал сокращения кишки на 50%.

Действие на тонус бронхов. Действие на тонус бронхов определялось на обездвиженных дитилином кошках по методу Т. М. Турпаева [2].

На фоне развившегося прозеринового бронхоспазма этпенал в дозе 0,5 мг/кг приводил к полному расслаблению бронхов. В той же дозе этпенал полностью снимает бронхоспазм, вызванный раздражением периферического конца блуждающего нерва (рис. 1).

Действие на М-холинорецепторы сосудов и сердца. Показателем состояния М-холинореактивных систем сосудов и сердца служила депрессорная реакция на введение ацетилхолина наркотизированным кошкам.

Было установлено, что этпенал в дозе 1 мг/кг (внутривенно) вызывает уменьшение ацетилхолинового депрессорного эффекта на 45%. Увеличение дозы до 2—3 мг/кг вызывает уменьшение эффекта ацетилхолина на 60—70% (соответственно).



КОШКА 2,5 кг
ДИПТИЛИН

Рис. 1.

Влияние на слюноотечение. Внутривенное введение карбохолина в дозе 0,03 мг/кг вызывало у кролика сильное слюноотечение. Предварительное внутривенное введение (за 5 мин.) этпенала в дозе 0,5 мг/кг почти полностью предупреждало слюноотечение.

Действие этпенала на Н-холинореактивные системы.

Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках. Показателем состояния симпатического ганглия служил тонус третьего века. Изучалось влияние этпенала на сокращение третьего века, вызванное внутривенным введением никотиномиметического препарата субехолина (коркони), в дозах 15—25 γ /кг и раздражением импульсным током преганглионарного ствола симпатического нерва.

В дозе 2,5—3 мг/кг этпенал полностью снимает сокращение века от субехолина и резко уменьшает (на 80%) сокращение века от электрического раздражения.

Для выяснения вопроса, не оказывает ли этпенал непосредственного угнетающего действия на адренорецепторы мышечных элементов века, проведены опыты с адреналином. Выяснилось, что в изученных дозах препарат не оказывает заметного влияния на адреналиновое сокращение третьего века. Следовательно, уменьшение реакции века на субехолин и раздражение симпатического нерва обусловлено угнетающим действием этпенала на холинореактивные системы верхнего шейного симпатического ганглия.

Действие на каротидные клубочки и мозговой слой надпочечников. Для возбуждения Н-холинорецепторов каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников вновь использовался субехолин. Опыты ставились на наркотизированных дорико кошках. Было установлено, что в дозе 1 мг/кг этпенал уменьшает субехолиновый эффект на 55—60%, а в дозе 2 мг/кг снимает полностью.

Действие на парасимпатические ганглии сердца. В опытах на наркотизированных кошках изучалось действие этпенала на депрессорный эффект, вызванный раздражением импульсным током периферического конца блуждающего нерва. Было установлено, что начиная с дозы 0,1 мг/кг этпенал вызывал уменьшение гипотензивного эффекта, вызванного раздражением блуждающего нерва. В дозе 0,4—0,5 мг/кг этпенал снимал эффект вагуса на 100% в течение 10—15 мин. (рис. 2).

Действие на нервномышечную проводимость. Опыты на наркотизированных дорико кошках в дозах 2—5 мг/кг этпенал не угнетал нервномышечную проводимость, не снижал сокращений икроножной мышцы в ответ на раздражение периферического конца седалищного нерва.

Действие на прямую мышцу живота лягушки. Контрактура прямой мышцы живота лягушки вызывалась ацетилхолином в концентрациях $2,5 \cdot 10^{-7}$ и $5 \cdot 10^{-7}$. Было установлено, что 50% уменьшение ацетилхолиновой контрактуры мышцы этпенал вызывает в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$.

Действие на адренореактивные биохимические системы. В опытах на наркотизированных гексеналом кошках изучалось действие этпенала на прессорный эффект, вызванный внутривенным введением адреналина в дозах 5—15 γ /кг. Было установлено, что этпенал в дозах 2—5 мг/кг не изменял реакцию адреналина.

Действие этпенала на холинэстеразу. Антихолинэстеразное свойство этпенала изучалось методом Борисова-Розенгарта. Выяснилось, что этпенал вызывает торможение ложной холинэстеразы сыворотки крови человека на 50% в концентрации $3 \cdot 10^{-5}$.

Местонастезирующее действие. Местонастезирующее действие определялось на роговице глаза кролика и седалищном нерве декапитированной лягушки.

Этпенал в 0,5% растворе вызывал анестезию, равную 450 единиц Ренье.

В 0,1% растворе этпенал вызывал полное нарушение проведения по седалищному нерву лягушки через 20 м, анестезия длилась 10 мин. В 0,25% растворе этпенал вызывал анестезию через 8 мин., которая длилась 35—40 мин.

Антигистаминное действие изучалось на кровяном давлении наркотизированной кошки внутривенным введением гистамина в дозе 1—2 γ . Этпенал в дозах 1—3 мг/кг не вызывал изменения гипотензивного эффекта гистамина.

Токсичность

В опытах на белых мышах определялась токсичность, при внутрибрюшинном введении. LD_{50} этпенала составляет 87,5 мг/кг.

В опытах на кроликах при внутривенном введении этпенал в дозе 15 мг/кг вызывает беспокойство, клонические судороги. Все явления исчезают в течение часа. Введение 20 мг/кг вызывает гибель животного.

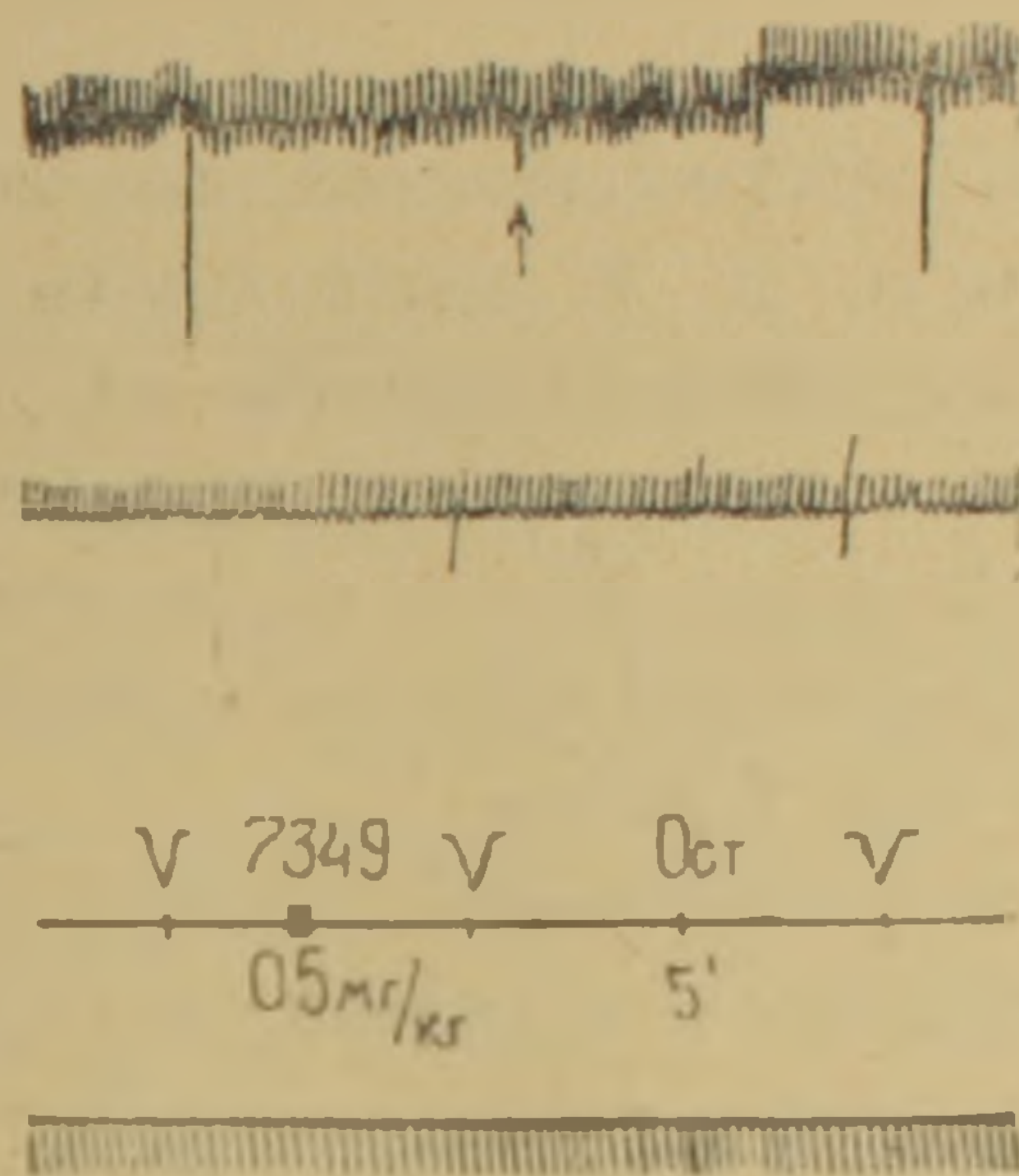


Рис. 2.

Длительное применение этпенала (10 мг/кг) ежедневно в течение 4-х недель не вызывало видимых сдвигов со стороны крови, мочи, веса и поведения животных.

В ы в о д ы

1. Препарат этпенал, синтезированный в ИТОХ, обладающий выраженным Н и М центральным холинолитическим действием, оказывает также выраженное влияние на холинорецепторы периферической нервной системы и вегетативные ганглии.

2. В дозах 0,5—1 мг/кг этпенал полностью блокирует никотиновые холинорецепторы парасимпатических ганглиев сердца, сосудов, коры надпочечников, бронхов.

3. В разведениях $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ этпенал значительно угнетает мускариновые холинорецепторы изолированного сердца лягушки, кишки кошки.

4. Этпенал обладает выраженным местноанестезирующим действием.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

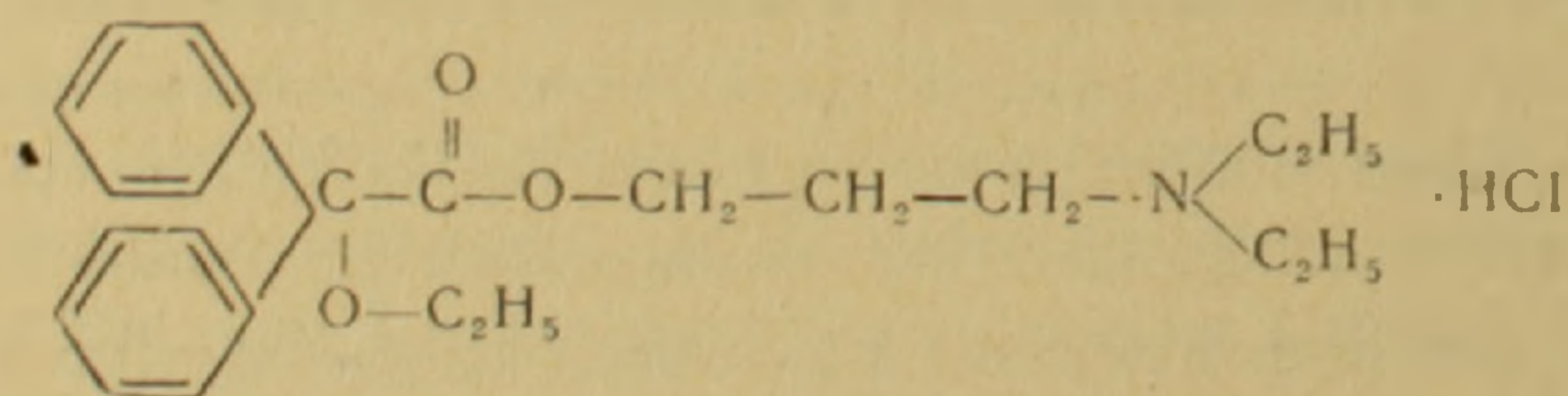
Поступило 27.VII 1962 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ԷԹՊԵՆԱԼԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱՅԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Բազմաթիվ դիֆենիլալկոքսի բացախաթթվի ածանցյալներից առանձնացված է «էթպենալ» պրեպարատը, որն օժտված է ն ու Մ կենտրոնական խորինոլիթիկ հատկություններով:

Էթպենալի քիմիական կառուցվածքը հետևյալն է՝



Էթպենալը, բացի կենտրոնական խորինոլիթիկ հատկություններից, ու մեծ դոզաներով (0,5—1 մգ/կգ) բլոկադայի է ենթարկում պարասիմպատիկ ներվային սիստեմի հանգույցները և պերիֆերիկ ն ու Մ խորինոսեղեպտորները:

Էթպենալն ունի նաև ուժեղ տեղական անեսթետիկ հատկություններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л. и Самвелян В. М. Доклад на арпеналовой конференции Ереван, 1961.
2. Турпачев Т. М. Физиолог. журнал СССР, т. 39, 6, стр. 732, 1958.