ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բիոլոգիական գիտ. XVII, № 6, 1964 Биологические науки

В. М. САМВЕЛЯН и Л. С. ОГАНЕСЯН

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИЭТИЛАМИНОПРОПИЛОВОГО ЭФИРА ДИФЕНИЛ ИЗОПРОПОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Изыскание антиаритмических средств стало особенно важным в связи с широким внедрением в клиническую кардиологию методов хирургического вмешательства, требующих значительного понижения возбудимости миокарда при охлаждении тела и манипуляциях в области автоматических узлов.

В литературе имеются данные относительно антиаритмической активности различных веществ с антималярийным, местноанестезирующим, ганглиоблокирующим и даже противосудорожным действием [7—15].

Можно предположить, что общность антиаритмического действия этих клинически различно действующих препаратов связана с присущей им холинолитической активностью.

В процессе поисков биологически активных соединений среди производных дифенилуксусной кислоты нами была выявлена высокая холинолитическая активность некоторых производных этого ряда [5]. В частности, диэтиламинопропиловый эфир дифенилизопропокси уксусной кислоты (преп. № 7351) в опытах на наркотизированных кошках вызывал заметное увеличение амплитуды пульсовых колебаний и увеличение объемного количества крови, оттекающей из коронарного синуса.

Препарат в разведении $1 \cdot 10^{-9}$ значительно подавлял действие ацетилхолина на изолированное сердце лягушки. Ацетилхолиновая и бариевая контрактуры изолированной кишки кошки снижались на 75% при действии препарата в разведениях $1 \cdot 10^{-11}$ и $1 \cdot 10^{-12}$. В незначительных дозах (01 мг/кг) препарат 7351 снимал гипотензивный эффект, вызванный введением ацетилхолина и раздражением блуждающего нерва.

В виду того, что одной из причин возникновения аритмии может быть изменение тонуса блуждающего нерва, который, как известно, влияет на автоматизм, возбудимость и проводимость сердца, наличие высокой холинолитической активности изучаемого препарата побудило нас испытать его действие на экспериментальную аритмию.

В качестве модели аритмии была использована методика с раздражением электрическим током правого ушка и желудочков сердца кошки, разработанная В. М. Авакяном [1].

Опыты ставились в условиях искусственного дыхания. Контролем служил новокаинамид.

Аритмия вызывалась так же внутривенным введением хлористого кальция в дозе 250 мг/кг и аконитина—50 γ/кг.

В методическом отношении опыты можно разделить на 2 варианта: а) определение лечебной противоаритмической активности и б) определение профилактического противоаритмического действия.

В результате опытов было обнаружено, что в дозах 2—5 мг/кг препарат 7351 обладает выраженным антиаритмическим действием как при предсердной, так и при желудочковой аритмии (рис. 1 и 2).

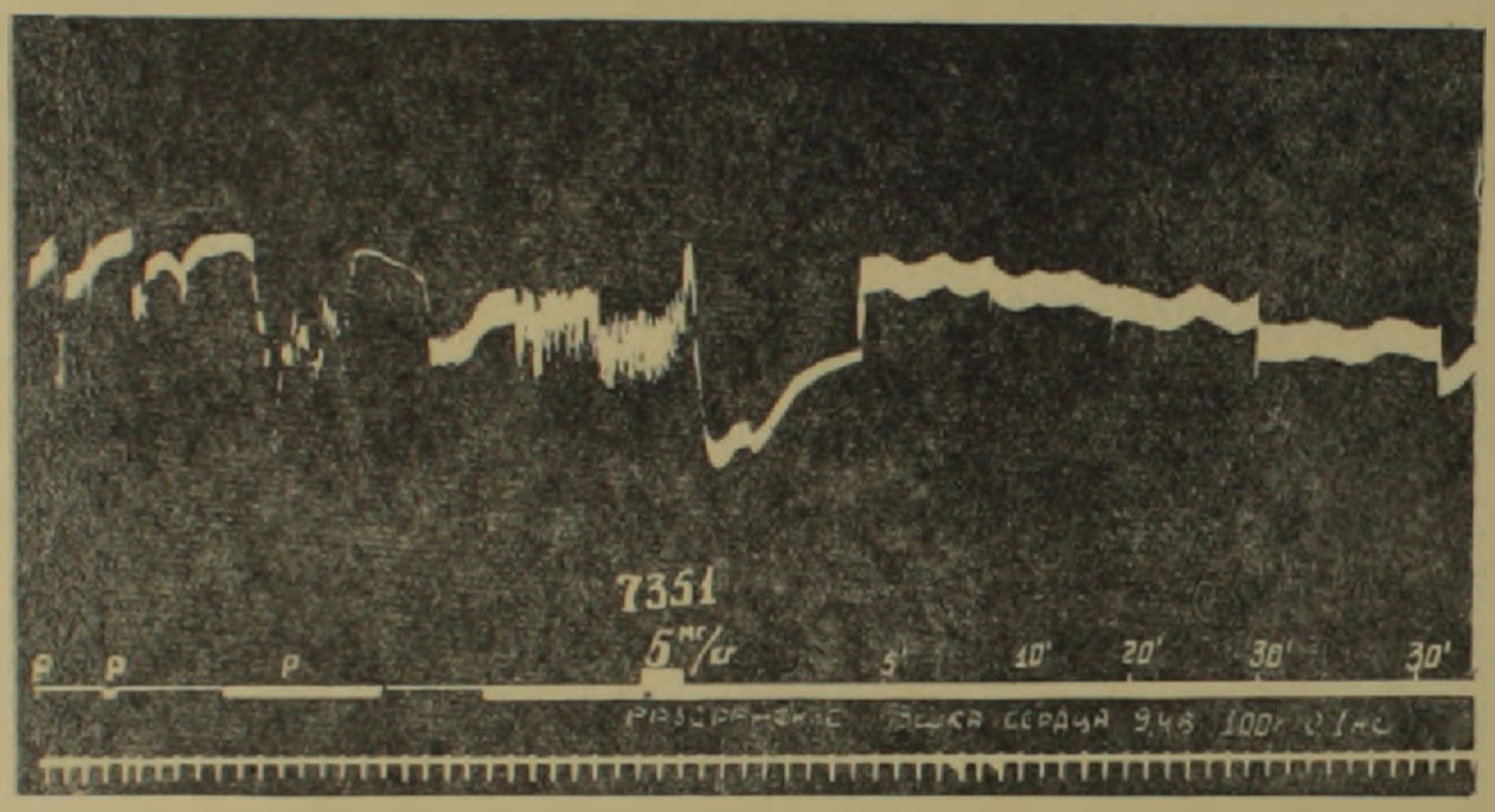

Рис. 1. Запись кровяного давления наркотизированной кошки в условиях искусственного дыхания. Лечебное действие преп. 7351 в дозе 5 мг/кг на аритмию, вызванную электрическим раздражением правого ушка сердца кошки (прямоугольные импульсы — 75 герц, 0,1 миллисекунды, 9 вольт).

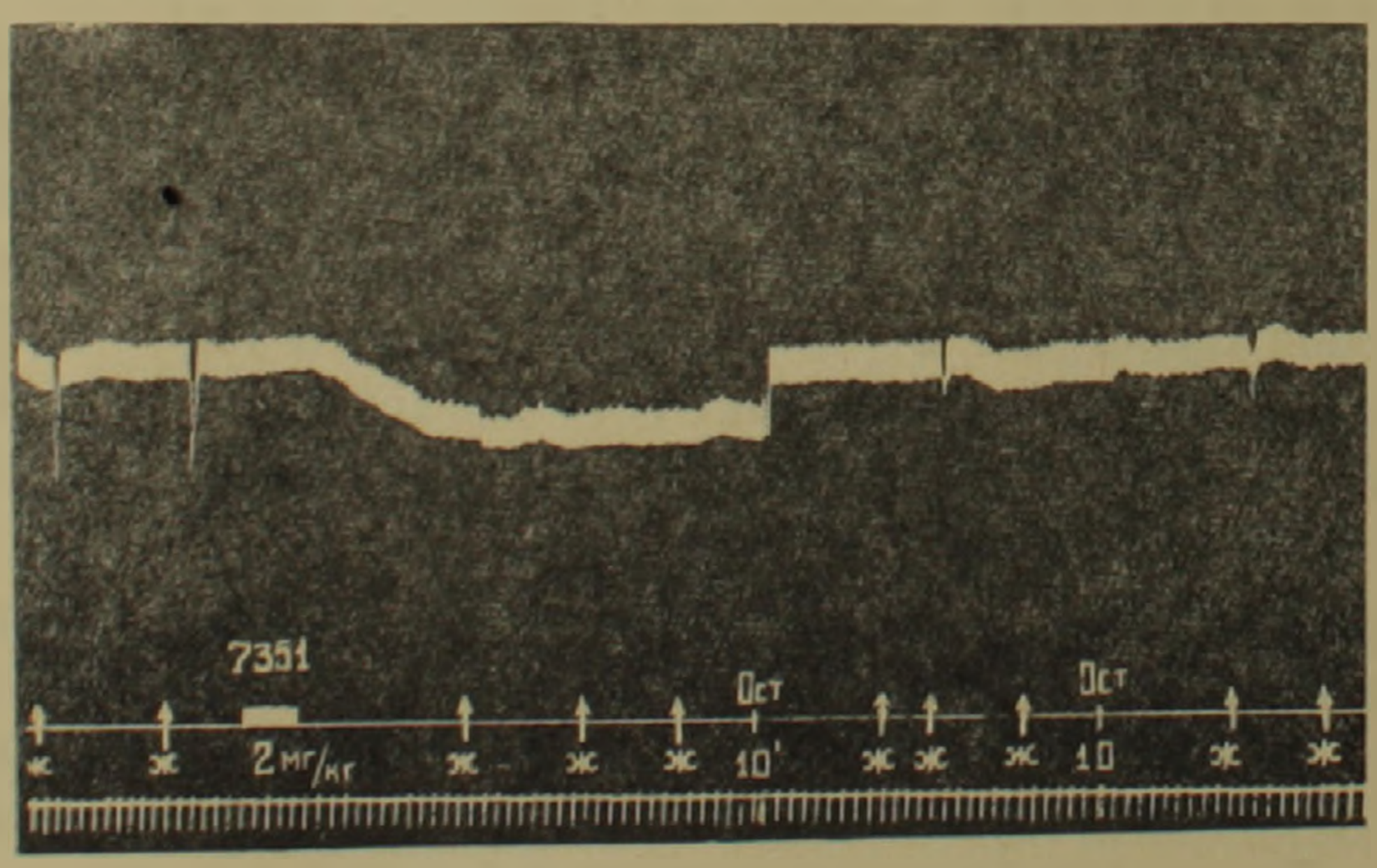

Рис. 2. Запись кровяного давления наркотизированной кошки в условиях искусственного дыхания. Профилактическое действие преп. 7351 на аритмию, вызванную раздражением верхушки желудочков сердца прямоугольными импульсами (75 герц, 2 миллисекунды, 9 вольт).

Данные о длительности лечебного и профилактического антиаритмического действия представлены в табл. 1 [6].

Таблица 1

Длительность лечебного и профилактического антиаритмического действия при раздражении электрическим током ушка и верхушки желудочков сердца кошки

Препарат	Дозы в мг/кг	Профилактич. антиаритм. действ.		Лечебное антиаритмич. действие. Предсердная аритмия (в мин.)
		Предсердная (в мин.)	Желудочковая (в мин.)	
7351	1	5	10—15	—
	2	10	25—30	5—8
	3	30	2	25—30
	4	2 ч.		25—30
	5			<1,5—2-х час.
Новокаинамид	25	25—30	не предохр. полностью	5
	50	<1 часа	20—30	20—30

Электрокардиографическая запись проводилась при помощи чернильнопишущего одноканального электрокардиографа маки ЭКПСЧ-4 в стандартном втором отведении.

При анализе электрокардиограмм стало очевидным, что препарат сам, в дозе 1—2 мг/кг вызывает некоторое замедление ритма сердечных сокращений—RR от 38 становится равным 40 (рис. 3). Замедление ритма идет параллельно повышению концентраций препарата, при увеличении дозы до 3—4 мг/кг—RR от 38 доходит до 44. Увеличение дозы до 5—6 мг/кг вызывает замедление атриовентрикулярного проведения—RR от исходного 44 доходит 54 (рис. 7, запись II). Эти явления исчезают в течение 10—12 мин.

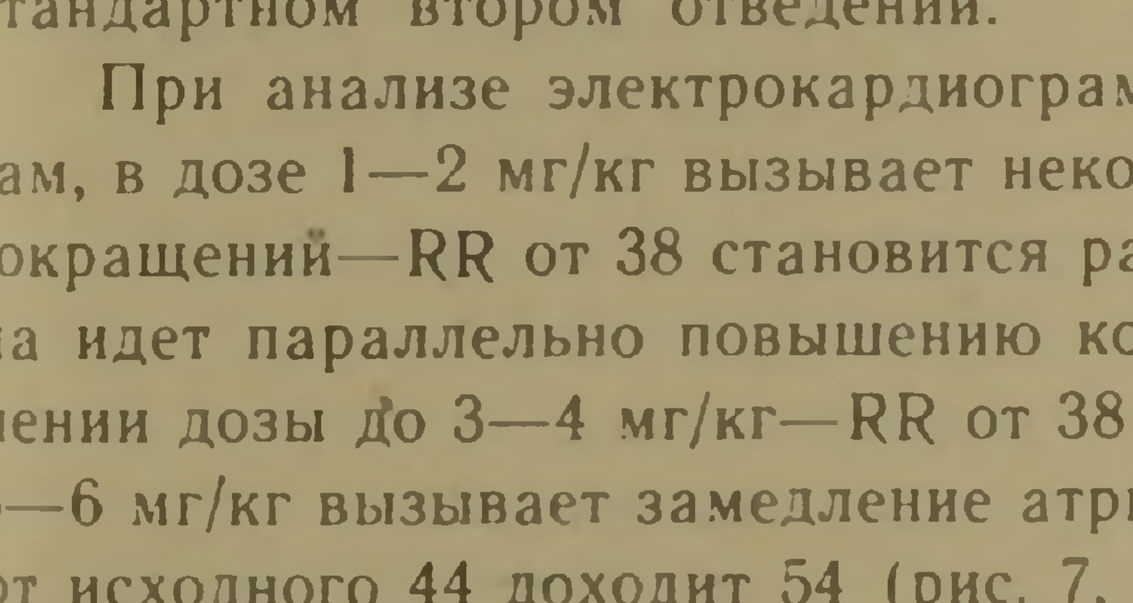

Рис. 3. Электрокардиограмма наркотизированной кошки (гексенал). Второе отведение. I. Нормальный ритм (RR=38). II. Преп. 7351 2 мг/кг (внутривенно) через 10 мин. (RR=40). III. Запись через 20 мин.

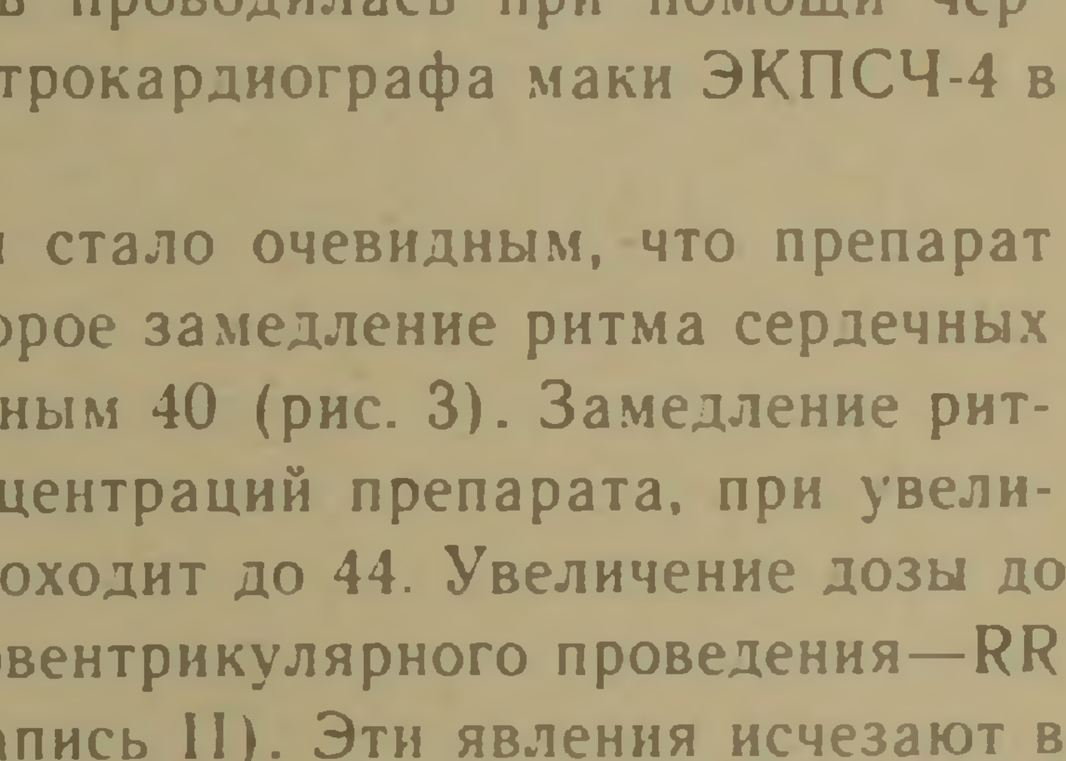

Рис. 4. Электрокардиограмма наркотизированной кошки. Второе отведение. I. Нормальный ритм. II. Введение $CaCL_2$ 250 мг/кг —развитие пароксизмальной тахикардии. III. Развитие явлений блокады (QRS=01). IV. Препарат 7351 2 мг/кг через 5 мин. Явления блокады исчезают (QRS=005).

Введение хлористого кальция в дозе 250 мг/кг вызывает явления пароксизмальной тахикардии. Повторное введение хлористого кальция

в той же дозе приводит к развитию трепетания желудочков, затем блокаде проведения, нарушения питания сердечной мышцы и гибели животного, что совпадает с данными Д. И. Вихляева и Н. В. Кавериной [2].

На фоне развитий явлений блокады, когда QRS расширяется до 01, введение препарата в дозе 2 мг/кг уже через 3—5 мин. вызывает сужение QRS до 005, явления блокады исчезают (рис. 4).

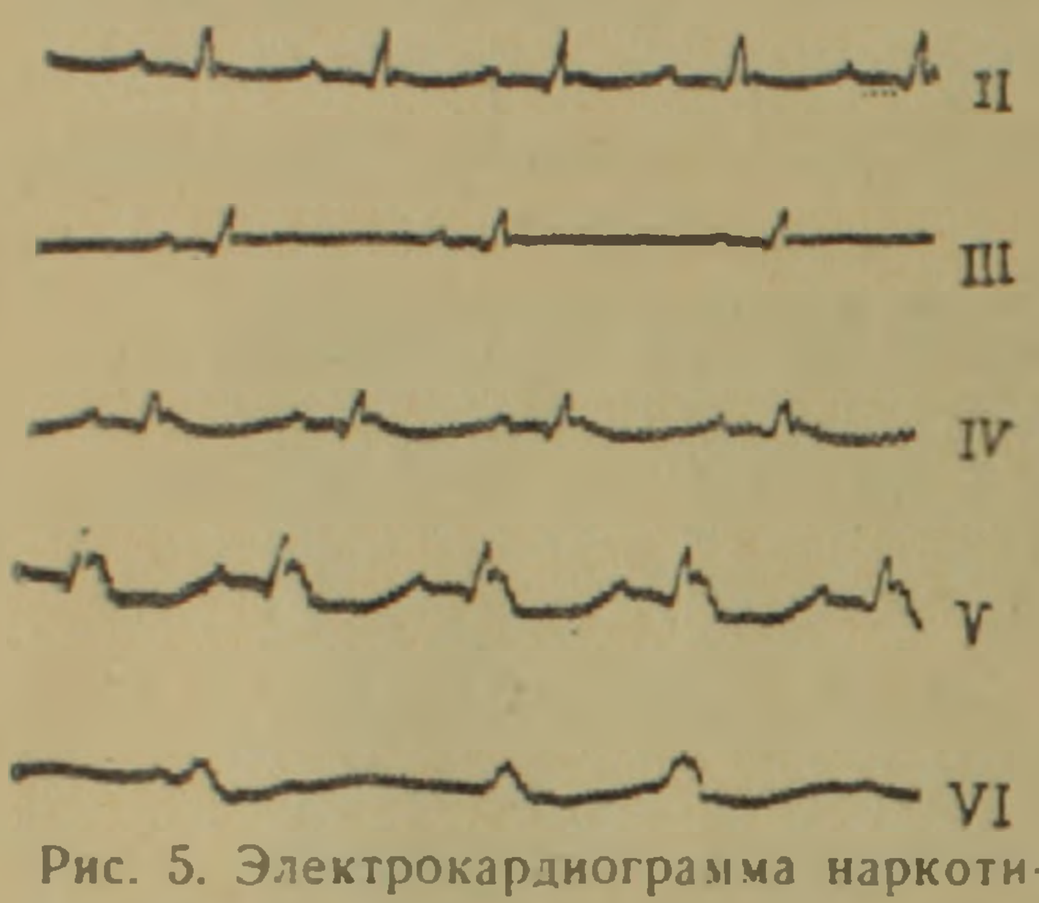

Рис. 5. Электрокардиограмма наркотизированной кошки. Второе отведение. I. Преп. 7351 мг/кг. II. $CaCL_2$ 250 мг/кг через 5 мин. III. $CaCL_2$ мг/кг через 15 мин. IV. $CaCL_2$ 250 мг/кг через 20—25 мин.

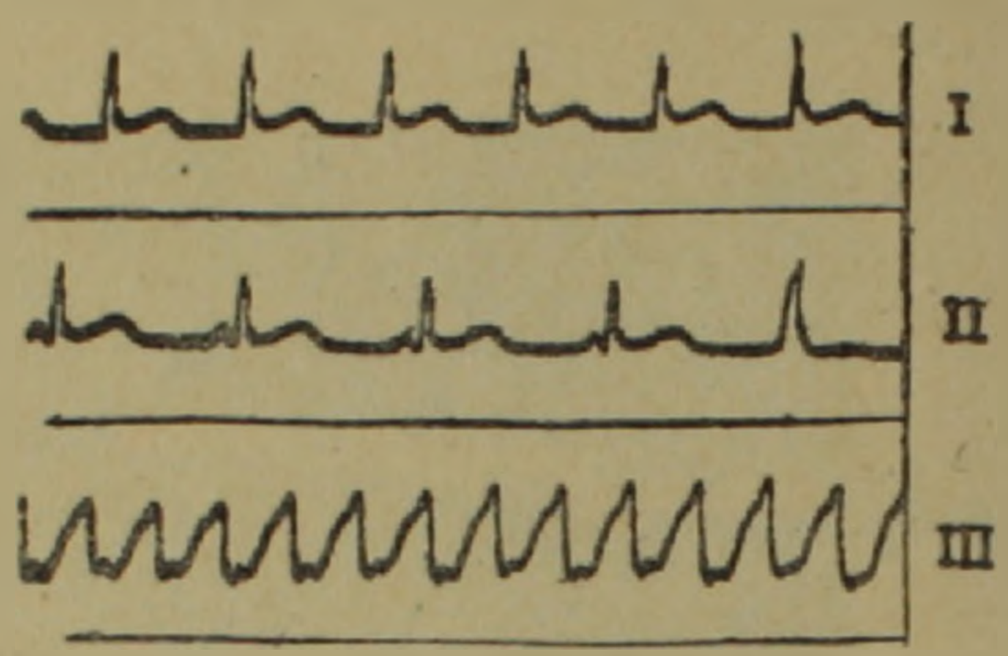

Рис. 6. Электрокардиограмма наркотизированной кошки. Второе отведение. I. Нормальный ритм. II. Аконитин 50 γ/кг внутривенно. III. Развитие мерцания и трепетания.

Предварительное введение препарата в дозе 3 мг/кг вызывает замедление ритма сердечных сокращений. На этом фоне введение хлористого кальция в дозе 250 мг/кг через 5 мин. после дачи препарата вызывает лишь некоторое учащение сердечных сокращений (рис. 5, запись II). Повторное введение $CaCl_2$ в той же дозе вызывает явное замедление и развитие ухудшения проведения по пучку Гиса, однако животное не погибает (рис. 5, запись III). Только после введения третьей дозы хлористого кальция поступает трепетанье, блокада, нарушение питания сердечной мышцы (рис. 5, запись IV, V, VI). В тех опытах, когда препарат не вводится профилактически животные обычно погибают после повторной дозы хлористого кальция.

Аконитин в дозе 50 γ/кг, введенный внутривенно, в большинстве опытов вызывает замедление ритма сердца, а затем мерцание и трепетание желудочков (рис. 6). Позже развиваются явления блокады.

Предварительная дача препарата 7351 в дозе 5—6 мг/кг предупреждает развитие аритмии даже после 2-х кратной дачи аконитина в дозе 50 γ/кг (рис. 7).

При введении препарата в меньших дозах (1—2 мг/кг) аконитиновая аритмия развивается, но гораздо позже, чем в случаях без предварительной дачи препарата.

Таким образом, по предварительным электрокардиографическим данным становится очевидным, что диэтиламинопропиловый эфир дифенилизопропокси уксусной кислоты в малых дозах вызывает замедление ритма сердечных сокращений за счет экстракардиального влияния,

вероятно действием на тонус блуждающего нерва. За рефлекторное влияние говорит отсутствие изменений в характере комплексов.

В больших дозах препарат влияет на проводящую систему сердца, замедляя проведение по пучку Гиса. В случае учащения работы сердца—тахикардии, трепетаньи, вызываемые аконитином или электрическим током, препарат оказывает угнетающее действие, а в случае преобладания явлений блокады, как при даче $CaCl_2$, препарат начинает улучшать проведение, снимать явления блокады.

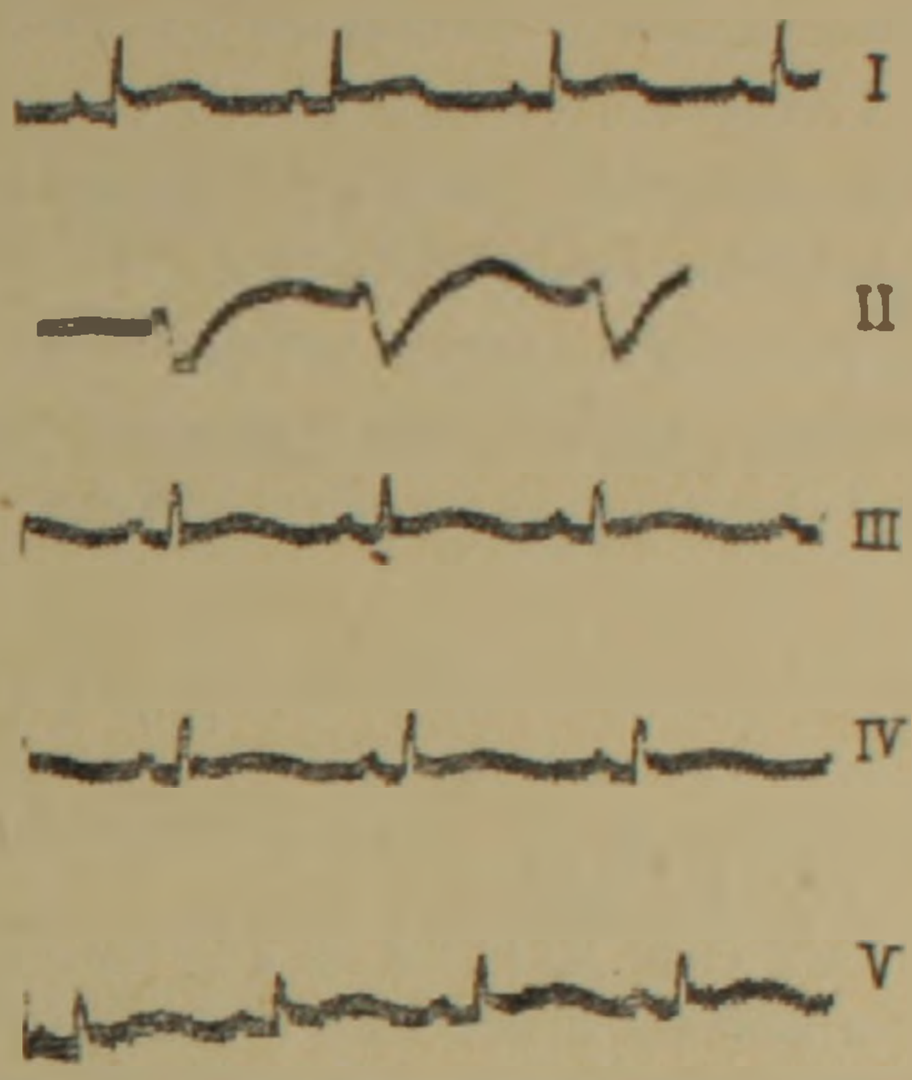

Рис. 7. Электрокардиограмма наркотизированной кошки. Второе отведение. I. Нормальный ритм (RR=44). II. Преп. 7351 6 мг/кг, явления блокады (RR=54). III. Через 10 мин. после препарата. IV. Аконитин 50 γ/кг (внутривенно) через 5 мин. V. Аконитин 50 γ/кг через 15—20 мин.

Таким образом, препарат 7351 оказывает регулирующее влияние на ритмическую деятельность сердца.

Вычисление антиаритмического индекса, исходя из соотношения LD_{50} к абсолютно эффективной дозе показало, что антиаритмический индекс препарата несколько выше (13,2), чем индекс новокаинамида (9,8).

Выводы

1. Диэтиламинопропиловый эфир дифенилизопропокси уксусной кислоты в дозах 2—5 мг/кг оказывает благоприятное антиаритмическое действие при аритмиях, вызванных аконитином, хлористым кальцием и электрическим раздражением ушка и верхушки желудочков сердца кошки.

2. На основе электрокардиографического анализа можно предположить, что препарат оказывает регулирующее действие на работу сердца—при тахикардии, трепетании угнетает проведение, а в случаях блокады вызывает снятие последней.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 19.III 1963 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Լ. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ԴԻՖԵՆԻԼԻԶՈՊՐՈՊՕՔՍԻ ՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻԼ ԷՍԹԵՐԻ ՀԱԿԱԱՐՈՒԹՄԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՐԴԻՈԳՐԱՖԻԿ ԱՆԱԼԻԶԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Նախորդ հոդվածներում [5, 6] նշված էին դիֆենիլալկօքսի քացախաթթվի ածանցյալների բարձր խոլինոլիթիկ հատկությունները, հատկապես, նրանց

իզոպրոպօքսի ածանցյալի հակաառիթմիկ ակտիվություն։ Հայտնաբերված է, որ իզոպրոպօքսի ածանցյալը (պրեպարատ № 7351) 2—5 մգ/կգ դոզաներում հայտնաբերում է բարենպաստ հակաառիթմիկ հատկություններ—ակոնիտինով, $CaCl_2$-ով, կատվի սրտի, փորոքների և նախասրտի էլեկտրական գրգռումով առաջացրած էքսպերիմենտալ առիթմիաների ժամանակ։

Էլեկտրակարդիոգրաֆիկ անալիզից հետևում է, որ այդ պրեպարատը կարգավորում է սրտի աշխատանքը՝ տախիկարդիայի դեպքում ճնշում է իմպուլսների հաղորդումը, իսկ բլոկադայի դեպքում վերացնում է վերջինը, վերականգնում սրտի նորմալ ռիթմիկ կծկումները։

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян В .М. В кн. Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван. стр. 96, 1959.
2. Вихляев Д. И. и Каверина Н. В. В кн. Новые данные по фармакологии и клиннке производных фенотиазинового ряда, стр. 97, 1958.
3. Генденштейн Э. И. и Хаджай Я. И. Материалы VIII всесоюзной конференции фармакологов. Тез. докл., 1960.
4. Карева Г. Ф., Сенова. Фармакология и токсикология, т. XXV, 4, стр. 434, 1962.
5. Минджоян А. Л., Самвелян В. М. Тез. конф. по препарату арпенал. 1961.
6. Минджоян А. Л., Самвелян В. М. Тезисы Всесоюзной конференции Современное состояние и перспективы поисков препаратов для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, Москва, стр. 69, 1963.
7. Arora R. B., Madan B. R. J. Pharmacol. Exp. Therap. 117, 162, 1956.
8. Arora R. B. J. Pharmacol. Exp. Therap. 124, 1, 53, 1958.
9. Burstein C., Marangoni B. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43, 210, 1940.
10. Brown B., Acheson G. J. Pharmacol. Exp. Therap. 103, 3, 269, 1951.
11. DiPabma J. R., Mascatello A. V. J. Pharmacol. Exp. Therap. 101, 3, 243, 1951.
12. Dutta N. K. Brit. J. Pharmacol. 4, 197. 1949.
13. Kunkel A. M., Oikemus A. H., McNamara B. P. J. Pharmacol. Exp. Therap. 101, 1 (abstr.), 1951.
14. Malinow M. R., Battle F. F., Malamud B. Arch. Int. Pharmacodyn. 102, 1, 55, 1955.
15. Meirsman-Roobroeck C. C. Arch. Int. Pharmacodyn. 83, 353, 1950.