

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ДИМЕКУМАРОНА
НА АДРЕНО- И ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ

О. М. АВАКЯН, А. А. КАЛТРИКЯН

На изолированном семявыносящем протоке крысы, на мышах и наркотизированных кошках показано, что димекумарон практически не обладает адreno-блокирующей, симпатолитической и мускаринолитической активностью. В малых дозах он оказывает выраженное блокирующее влияние на никотиновые холинорецепторы мозгового слоя надпочечников и парасимпатических ганглиев сердца, в больших дозах—на аналогичные рецепторы симпатических ганглиев и ЦНС.

Согласно литературным данным, многие несимметричные бисчетвертичные аммониевые соединения обладают ганглиоблокирующим свойством [1]. Ранее в ИТОХ был осуществлен синтез препаратов, в которых, в отличие от известных несимметричных бисчетвертичных аммониевых солей, «утяжеление» одной катионной головки достигнуто не применением азотсодержащего гетероцикла, а введением в катионную группу большого гетероциклического (бензофурфурилового) радикала [2, 3]. Исследование фармакологических свойств этих препаратов, проведенное нами, показало, что один из них—дийодметилат N-этил-N-бензофурфурил-N', N'-диметилэтилендиамина (препарат 6781)—оказывает выраженное и длительное ганглиоблокирующее действие и малотоксичен [4]. В дальнейшем на кафедре фармакологии Ереванского мединститута было выявлено своеобразное и сильное противоязвенное действие препарата 6781 [5, 6]. Клинические испытания, проведенные в 5-ти клиниках Москвы, Ленинграда и Еревана, показали, что этот препарат, получивший название димекумарон, является эффективным средством для лечения язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка. Решением Фармакологического Комитета МЗ СССР димекумарон рекомендован для внедрения в медицинскую практику.

В настоящей работе приводятся данные о действии этого препарата на адreno- и холинореактивные системы.

Материал и методика. Опыты проведены на 32-х наркотизированных гексеналом (100 мг/кг, внутривенно) кошках, 60-ти мышах обоего пола (18—22 гр) и 8-ми изолированных семявыносящих протоках крысы [7].

В опытах на кошках регистрировались давление в сонной артерии, дыхание, тонус мигательной перепонки и реакции икроножной мышцы на раздражение электрическими импульсами периферического конца седалищного нерва. В качестве фармакологических анализаторов использованы субехолин (25—40 мкг), адреналин (5—10 мкг),

норадреналин (5 мкг), ацетилхолин (20—40 мкг), которые вводились внутривенно. Димекумарон вводился как внутривенно, так и через зонд в желудок.

На мышках изучалось действие димекумарона на никотиновые и ареколиновые судороги. С этой целью через 20 мин после внутрибрюшинного введения препарата в дозах 25, 50, 75, 100 и 200 мг/кг вводился никотин (8 мг/кг, внутрибрюшинно) или ареколин (15 мг/кг, подкожно).

Результаты и обсуждение. Влияние димекумарона на артериальное давление и сосудистые рефлексы. Димекумарон в дозах 0,2—1 мг/кг (внутривенно) вызывает кратковременное снижение артериального давления на 20—50 мм Hg, в дозе 10 мг/кг—более длительное и сильное понижение давления и кратковременное, но значительное урежение дыхательных движений. В дозе 50 мг/кг он приводит к резкому падению артериального давления, остановке дыхания, и в большинстве опытов, гибели животного.

При введении димекумарона через зонд в желудок в дозе 10 мг/кг постепенно развивается слабый, но длительный гипотензивный эффект. В дозах 25—50 мг/кг препарат вызывает снижение давления на 20—30 мм Hg, которое остается на низком уровне до конца острого опыта. Одновременно наблюдается урежение и уменьшение дыхательных движений.

Димекумарон в дозе 1 мг/кг вызывает значительное, но кратковременное уменьшение прессорных реакций, вызванных зажатием общей сонной артерии и раздражением электрическим током центрального конца седалищного нерва. В дозе 5 мг/кг препарат вызывает выраженное угнетение обеих сосудистых реакций, которые до конца острого опыта не восстанавливаются до исходных величин (рис. 1).

Влияние димекумарона на периферическую адренэргическую систему. В дозах 1 и 10 мг/кг димекумарон не вызывает существенного

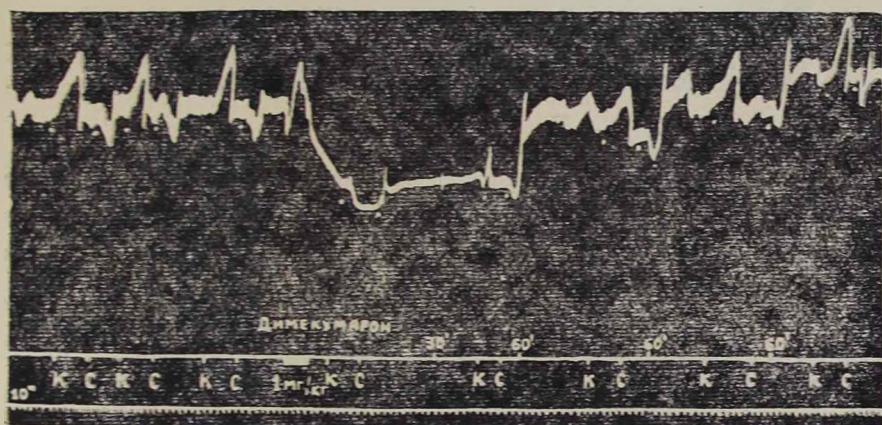


Рис. 1. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (2,5 кг). Сверху вниз: запись артериального давления, отметки введения препарата и отметки времени (10 сек). К—зажатие общей сонной артерии в течение 15 сек. С—раздражение центрального конца седалищного нерва (20 мкг/сек. 20 в., 0,1 мсек в течение 5 сек). Димекумарон вводился внутривенно в дозе 1 мг/кг.

изменения реакции мигательной перепонки кошки на раздражение постганглионарного шейного симпатического нерва, в то время как внутривенно введенный адреналин значительно усиливает реакцию артериального давления и мигательной перепонки.

В опытах на изолированном семявыносящем протоке крысы при использовании димекумарона в конечных концентрациях 0,05, 0,1 и 0,25 мкг/мл не наблюдалось изменения амплитуды сокращений органа в ответ на раздражение постганглионарных симпатических нервов. В то же время отмечалось некоторое усиление реакции семявыносящего протока на адреналин.

Влияние димекумарона на периферическую холинэргическую систему. В дозе 0,2 мг/кг препарат вызывает значительное уменьшение эффектов, вызванных субехолином, а в дозах 1—3 мг/кг—выраженное и длительное угнетение реакций артериального давления и мигательной перепонки на субехолин (рис. 2). Одновременно блокируется также

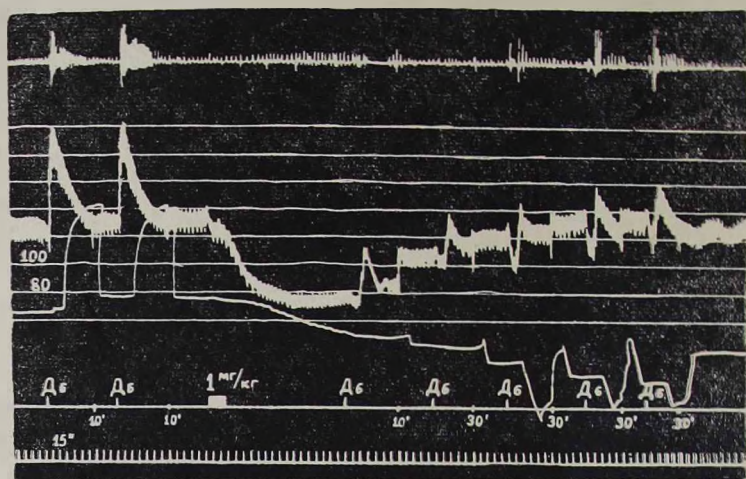


Рис. 2. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (3,2 кг). Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, тонуса мигательной перепонки, отметки введения препаратов, отметки времени (15 сек). Дс—внутривенное введение субехолина в дозе 30 мкг на животное. Димекумарон вводился внутривенно в дозе 1 мг/кг.

усиление и учащение дыхательных движений, обусловленные возбуждающим влиянием субехолина на хеморецепторы каротидных клубочков. Димекумарон в дозах 1—3 мг/кг вызывает некоторое уменьшение амплитуды сокращений мигательной перепонки наркотизированной кошки, вызванных электрическим раздражением преганглионарного ствола шейного симпатического нерва. Полное угнетение этой реакции наступает под действием димекумарона только в дозах (15—20 мг/кг), намного превышающих дозы, необходимые для снятия сокращения мигательной перепонки, вызванного субехолином (рис. 3).

В дозе 0,2 мг/кг он вызывает некоторое уменьшение депрессорного эффекта, вызванного раздражением блуждающего нерва, а в дозе 1 мг/кг—почти полное снятие его. В этих дозах димекумарон слабо влияет на депрессорный эффект ацетилхолина (т. е. на холинорецепторы сердца и сосудов). В дозах 1, 5, 10 и 25 мг/кг не оказывает заметного влияния на сокращения икроножной мышцы в ответ на раздражение периферического конца седалищного нерва.

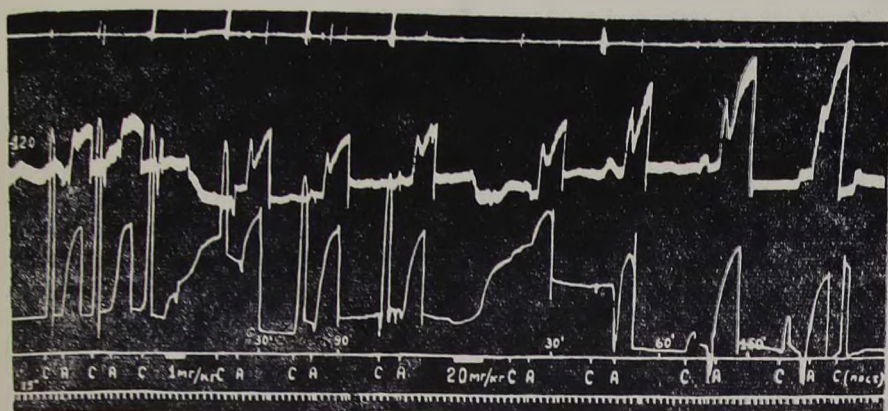


Рис. 3. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (2,5 кг). Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, тона мигательной перепонки, отметки внутривенных введений димекумарона в дозах 1 и 20 мг/кг, отметки времени (15 сек). С—раздражение преганглионарного ствола шейного симпатического нерва (20 имп/сек, 20 в., 0,1 мсек в течение 3 сек); А—внутривенное введение адреналина в дозе 5 мкг.

Влияние димекумарона на центральные м- и н-холинореактивные системы. В дозах 50—100 мг/кг димекумарон предупреждает развитие никотиновых судорог, но не влияет на ареколиновый тремор у мышей.

Таким образом, димекумарон практически не обладает адреноблокирующей, симпатолитической и мускаринолитической активностью. Судя по уменьшению реакций артериального давления кошки на внутривенное введение субехолина и на раздражение блуждающего нерва, он оказывает выраженное блокирующее влияние на никотиновые холинорецепторы мозгового слоя надпочечников и парасимпатических ганглиев сердца. В больших дозах оказывает также блокирующее влияние на никотиновые рецепторы симпатических ганглиев и ЦНС.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнadjояна
АН АрмССР

Поступило 4.IX 1978 г.

ԱՐԻԵՆՈ ԵՎ ԽՈՒՆՈՒԹԱԿՏԻՎ ՄԻՍՏԵՄՆԵՐԻ ՎՐԱ ԴԻՄԵԿՈՒՄԱՐՈՆԻ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԻ ՔԱՆԻ ԿՈՂՄԵՐ

Հ. Մ. ԱՎԱԴՅԱՆ, Հ. Հ. ԿԱՆՏՐՈՒՅԱՆ

Թմրեցված կատուների և առնետի անջատված սերմնածորանի վրա դրված
փորձերը ցույց տվեցին, որ դիմեկոմարոնը՝ N-էթիլ-N-բենզոֆուրիլ-

N', N'-դիմեթիլ էթիլենդիամինի յոդմեթիլատը, օժտված չէ ադրենոլիտիկ սիմպատոլիտիկ և մուսկարինոլիտիկ հատկություններով: Պրեպարատը փոքր դոզաներով (0,2-1 մգ/կգ) ներարկելու դեպքում ցուցաբերում է խիստ արտահայտված ընկճող ազդեցություն մակերիկամի միջուկային մասի և սրտի պարասիմպատիկ հանգույցների խոլինոռեցեպտորների վրա: Սիմպատիկ հանգույցների և կենտրոնական նյարդային սիստեմի համապատասխան ռեցեպտորներն ընկճվում են պրեպարատի միայն մեծ դոզաների ազդեցությամբ:

SOME ASPECTS OF THE DIMECUMARON ACTION ON ADRENO- AND CHOLINOREACTIVE SYSTEMS

O. M. AVAKIAN, H. A. KALTRIKIAN

In the experiments on the isolated *vas deferens* preparation of rats, mice and anaesthized cats it was shown that dimecumaron-diiodomethylate of N-ethyl-N-benzofurfuryl-N-N-dimethylethylendiamine practically does not possess adrenoblocking, sympatholytic and muscarinolytic activity. In small doses (0,2—1 mg/kg) the drug has the expressed blocking action on the nicotine cholinoreceptors of the adrenal medulla and heart's parasympathic ganglia, but in large doses reveals its action on the analogous receptors of the sympathetic ganglia and central nervous system.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Харкевич Д. А. Ганглионарные средства, 96—116. М., 1962.
2. Мнджоян А. Л., Калдрикян М. А. Изв. АН АрмССР (хим. науки), 13, 1, 55, 1960.
3. Мнджоян А. Л., Калдрикян М. А. Изв. АН АрмССР (хим. науки), 15, 1, 85, 1962.
4. Мнджоян А. Л., Авакян О. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 16, 8, 3, 1963.
5. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А. Фармакол. и токсикол., 36, 3, 306, 1973.
6. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А. Журн. exper. и клин. мед., 17, 4, 3, 1977.
7. Авакян О. М. Биолог. ж. Армении, 6, 21, 8, 1968.