

УДК 616.1:615.22

Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН, М. В. ЛЬВОВ, С. А. ПИРУЗЯН

СОПОСТАВЛЕНИЕ КАРДИОТОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
МЕЗАТОНА И ИЗОКТАМИЛА ПРИ ИХ КОМБИНИРОВАНИИ СО
СТРОФАНТИНОМ «К»

Изучение действия мезатона и изоктамила совместно с сердечными гликозидами показало, что мезатон в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл вызывает потенцирование токсического эффекта строфантина «К». Изоктамил аналогичным действием не обладал. Только в больших лечебных дозах он оказывал отрицательное действие при совместном применении со строфантином «К». В опытах с мезатоном значительные изменения на ЭКГ имели место при введении препарата в дозе 0,25 мг/кг.

Можно предположить, что изоктамил будет особенно эффективен в комплексе с сердечными гликозидами для длительного лечения хронических нарушений кровообращения у больных с ослабленной сократительной функцией сердца.

Арсенал существующих тонизирующих средств при острой и хронической недостаточности сердечно-сосудистой системы сравнительно невелик. Биогенные амины, играющие роль адренергических медиаторов, как например, адреналин, норадреналин и другие, а также ряд синтетических соединений, обладающих адренергической активностью, имеют широкое применение в качестве лекарственных препаратов. Мезатон—один из таких синтетических адреномиметических препаратов. В отличие от адреналина он не является катехоламином, но оказывает более стойкое и длительное действие на повышение артериального давления при коллапсе и гипотензии. Мезатон, являясь сильным стимулятором α -адренорецепторов, мало влияет на β -адренорецепторы сердца. Кроме того, он оказывает отрицательное действие при хронических заболеваниях миокарда. Совместное применение его с сердечными гликозидами приводит к усилению токсического действия последних [4].

Другим синтетическим тонизирующим средством, по механизму близким к симпатомиметикам непрямого действия, является изоктамил [5, 6]. Препарат идентичного химического строения под названием гептамил производится для медицинской практики фирмой Деланде (Франция). Препарат был ресинтезирован в ИТОХ АН Арм. ССР и фармакологически изучен в лабораториях адренергических механизмов и психофармакологии биологического отдела [2]. Изоктамил вызывает повышение артериального давления, увеличение амплитуды и частоты сердечных сокращений. Особенно большой инте-

рес представляет изоктамил с точки зрения лечения инфаркта миокарда в сочетании с сердечными гликозидами, а также при заболеваниях, сопровождающихся снижением сократительной функции сердца.

Целью нашей работы было выяснение возможности комбинированного применения изоктамила с сердечными гликозидами, а именно со строфантином «К». Для сопоставления был использован препарат мезатон.

Методика

Опыты проводились на эксплантатах миокарда куриных эмбрионов 6—8-дневной инкубации. Способ приготовления эксплантатов и объективный метод регистрации спонтанных сокращений описан ранее [3].

Вопрос потенцирующего действия исследуемых препаратов изучался также на 17 морских свинок при помощи строфантина «К», который вводился в яремную вену в субтоксических дозах 200—400 мкг/кг. О действии препарата судили по изменению электрокардиограммы, которую регистрировали во втором стандартном отведении на двухканальном электрокардиографе типа ЭКПСЧ—3. Определяли профилактические и лечебные дозы изучаемых веществ.

Результаты и обсуждение

На эксплантатах миокарда куриных эмбрионов предварительно было изучено прямое действие мезатона и изоктамила. Оказалось, что в том диапазоне концентраций, который был нами взят для исследований ($1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл), ни мезатон, ни изоктамил не обладали токсическим действием. Ритм сокращений эксплантатов совершенно не менялся или, напротив, замедлялся, очевидно, вследствие положительного воздействия этих препаратов на миокард куриного эмбриона. Введение субтоксических концентраций строфантина «К» ($2 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) на фоне нетоксических концентраций мезатона выявило, что последний в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл приводит к учащению ритма сокращений, а в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл вызывает аритмичные сокращения эксплантатов миокарда куриного эмбриона. Потенцирование токсического действия строфантина мы наблюдали и в тех случаях, когда мезатон вводили на фоне субтоксических концентраций строфантина «К» (рис. 1а). Мезатон в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл сначала вызывает учащение сокращений эксплантатов, а уже вслед за этим возникает и сама аритмия. При меньших концентрациях мезатона ($1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл) аналогичного эффекта не наблюдалось.

Иную картину наблюдали в экспериментах с изоктамилом. Изоктамил в концентрациях $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл, введенный в камеру с эксплантатом миокарда, ни до строфантина, ни на его фоне не вызывал потенцирования его токсического эффекта. Всего нами постав-

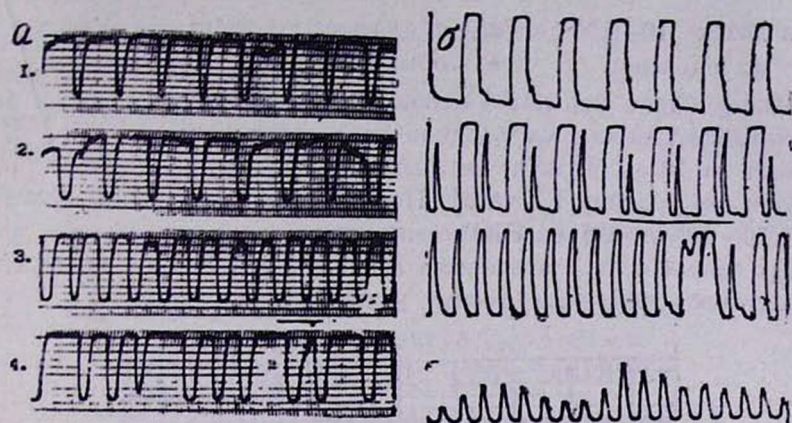


Рис. 1. а. Действие строфантина «К» и мезатона на эксплантаты миокарда куриного эмбриона.

1. Нормальные сокращения. 2. Действие строфантина «К» в концентрации $1 \cdot 10$ г/мл. 3. Влияние мезатона в концентрации $1 \cdot 10^4$ г/мл на фоне строфантина (через 5 мин). 4. Возникновение аритмии (через 10 мин).

б. Влияние строфантина «К» и изоктамила на эксплантаты миокарда куриного эмбриона.

1. Нормальные сокращения. 2. Возникновение аритмии под действием строфантина «К» в концентрации $2 \cdot 10^{-5}$ г/мл. 3. Действие изоктамила в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл на фоне строфантина «К». 4. Запись сокращений через 10 мин (токсический эффект строфантина).

лено 36 экспериментов, и ни в одном случае мы не наблюдали не только аритмии, но даже и учащения ритма сокращений. Даже наоборот, в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл он вызывал временное улучшение ритма сокращения эксплантатов миокарда на фоне уже возникшей аритмии под действием токсических концентраций строфантина «К», хотя и через 7—10 мин токсическое действие строфантина заглушало положительный эффект изоктамила. Возникшая строфантинговая аритмия приводила к постепенному затуханию сокращений (рис. 16).

В опытах на целом животном нами было исследовано лечебное и профилактическое действие мезатона в дозе 0, 25 мг/кг. Во всех случаях на ЭКГ отмечалось уширение и зазубрение комплекса QRS, замедление внутрижелудочковой проводимости, после чего наступало учащение ритма сердечных сокращений, а затем групповые желудочковые экстрасистолы.

При исследовании действия изоктамила на морских свинках было выявлено, что даже большие дозы, введенные за 15 мин до строфантина «К», которые сами по себе вызывают учащение сердечного ритма, не оказывали потенцирующего действия с субтоксическими дозами строфантина «К». На ЭКГ морских свинок, которые получали изок-

тамил в дозах 10—100 мг/кг, а затем строфантин «К» в дозе 400 мкг/кг, в течение 1,5 часа особых изменений не отмечалось.

Несколько иная картина наблюдалась в тех случаях, когда изоктамир морским свинкам мы вводили после строфантина «К». Дозы изоктамира от 10 до 50 мг/кг не вызывали каких-либо изменений на ЭКГ (срок наблюдения 1,5 часа). После введения больших доз изоктамира (70—100 мг/кг) на ЭКГ отмечалось резкое урежение числа сердечных сокращений с явлениями гипоксии миокарда и замедлением внутрижелудочковой проводимости (рис. 2).

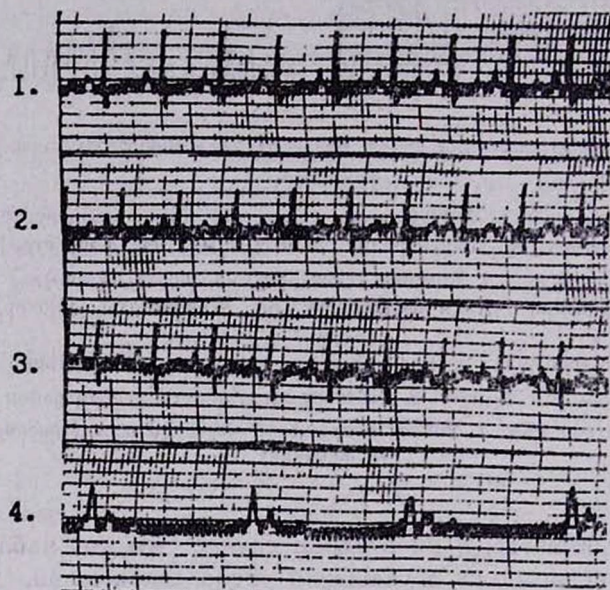


Рис. 2. Влияние изоктамира на токсический эффект строфантина «К» у морских свинок (ЭКГ во втором стандартном отведении).

1. Нормальный синусовый ритм. 2. Действие строфантина «К» в дозе 350 мкг/кг (запись через 10 мин). 3. Действие изоктамира в дозе 30 мг/кг (запись через 10 мин).

4. Замедление внутрижелудочковой проводимости (запись через 15 мин).

Из полученных данных очевидно, что изоктамир в отличие от мезатона имеет ряд преимуществ. Он менее токсичен, а при совместном применении с сердечными гликозидами лишь в больших дозах вызывает нарушение внутрижелудочковой проводимости, не оказывая влияния на изменение ритма сердечных сокращений. Это скорее можно объяснить угнетающим влиянием больших доз самого изоктамира на центральные звенья рефлекторных реакций [1].

В связи с тем, что кардиотоническое действие изоктамира осуществляется путем высвобождения эндогенных запасов катехоламинов [2], можно предположить, что он окажется особенно эффективным при хронических нарушениях кровообращения у больных с ослабленной сократительной функцией сердца в комплексе с сердечными глико-

зидами и менее—при острой сердечно-сосудистой недостаточности (кардиогенный шок и др.).

Институт кардиологии
МЗ Арм. ССР

Поступила 28/V 1976 г.

Ե. Դ. ԶԱՆՓՈՒԱԴՅԱՆ, Մ. Վ. ԼՎՈՎ, Ս. Ա. ՓԻՐՈՒԶՅԱՆ

ՄԵԶԱՏՈՆԻ ԵՎ ԻԶՈԿՏԱՄԻԼԻ ԿԱՐԴԻՈՏՈՆԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՀԱՄԱԴՐՈՒՄԸ ՍՏՐՈՖԱՆՏԻՆ «K»-Ի
ՀԱՄԱՏԵՂ ՕԴՏԱԴՈՐՄԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մեզատոնի և իզոկտամիլի ուսումնասիրությունը ստորոֆանտին «K»-ի հետ համատեղ օգտագործման դեպքում հավի սաղմնային սրտամկանի և ծովախոզուկների վրա ցույց տվեց, որ իզոկտամիլը ի տարբերություն մեզատոնի չի ավելացնում ստորոֆանտինի տոքսիկ ազդեցությունը:

Հաշվի առնելով այդ հանգամանքը կարելի է ենթադրել, որ իզոկտամիլը ստորոֆանտինի հետ միատեղ կարող է ավելի էֆեկտիվ լինել ոչ միայն սրտի սուր անբավարարության դեպքում, այլև արյան շրջանառության քրոնիկական խանգարումների բուժման ժամանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М., Погосян А. В., Цатинян А. С. Биологический журнал Армении, 1973, II, стр. 30.
2. Авакян О. М., Нораян О. С. Журн. exper. и клин. медицины АН Арм. ССР, 1974, 2, стр. 9.
3. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А., Львов М. В., Манукян Г. А. Бюлл. exper. биологии, 1969, 3, стр. 124.
4. Лазарева Д. Н. В кн.: Современные проблемы фармакологии. Киев, 1971, стр. 146.
5. Chikao Kono Chem. Abstr., 58, 8329d, 1961.
6. Reiter Melchior Chem. Abstr., 11, 3735, 1969.