

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л. М. АПИНЯН

ВЛИЯНИЕ КВАТЕЛЕРОНА НА КРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

В настоящее время вниманию лечащих врачей представлен целый ряд очень активных химических препаратов, которые оказывают существенное действие на промежуточные звенья нервной системы. Из этих веществ особого внимания заслуживают так называемые ганглиолитики, блокаторы нервно-мышечных синапсов или просто ганглиоблокаторы, которые замедляют или нарушают передачу импульсов в ганглиях.

Изменения, происходящие в нервной системе в разных ее звеньях, имеют большое принципиальное значение.

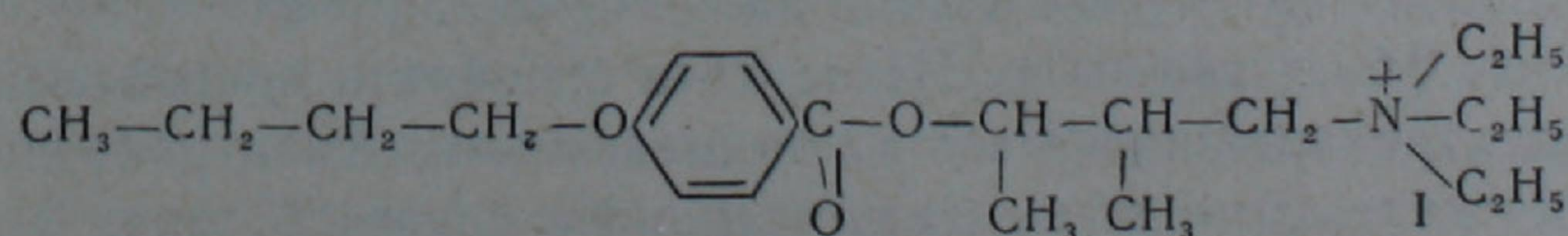
С этой точки зрения, применение ганглиоблокаторов при коронарной недостаточности могло бы иметь чрезвычайно важное значение, и их применение при лечении грудной жабы в значительной степени облегчило бы дело восстановления нарушенной нервной регуляции коронарного кровообращения.

Несмотря на важность проблемы, эти вопросы, к сожалению, недостаточно изучены.

За последние годы в Институте тонкой органической химии Академии наук АрмССР были синтезированы очень ценные новые ганглиоблокаторы.

Наша задача была изучить действие одного из препаратов—квателерона.

Квателерон является йодэтилатом $L\beta$ -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира p -бутоксibenзойной кислоты—четвертичный производный ганглерона. Его химическая формула:



Квателерон представляет собой белый мелкокристаллический порошок с температурой плавления $128-130^\circ$, горький на вкус, хорошо растворимый в воде при подогревании. По данным Н. Е. Акопян и Р. А. Алексаняна [1], в эксперименте квателерон оказывает выраженное влияние на холинореактивные структуры вегетативной нервной системы. Он оказывает сильное блокирующее действие на Н-холинореактивные си-

системы вегетативных ганглиев. Это блокирующее действие распространяется на Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц. Квателерон обладает также кураризирующим действием.

По наблюдениям тех же авторов, квателерон увеличивает объемную скорость оттока крови из коронарного синуса. Он обладает выраженным гипотензивным действием, нормализует кровяное давление у животных с питуитриновой гипертонией. Квателерон не влияет на холинореактивные структуры центральной нервной системы и не обладает мускаринолитическим действием. Применяется он в порошке в дозе 0,03—3 раза в день.

В доступной нам литературе мы не встречали работ, освещающих вопрос клинического применения квателерона при коронарной недостаточности. Из работы указанных выше авторов вытекает, что квателерон является сильным холинолитическим препаратом, избирательно действующим на коронарное кровообращение. Поэтому мы поставили перед собой задачу заняться изучением этого препарата в клинических условиях, в частности при коронарной патологии. Нашей целью было выяснить действие квателерона на нарушенное и ненарушенное коронарное кровообращение.

Так как нет пока опубликованных данных по поводу квателерона, мы нашли целесообразным по ходу испытания выяснить и некоторые моменты действия квателерона, а именно: начало действия препарата, характер первоначального действия, время развития максимального действия, продолжительность эффекта, суммацию первой и последующих доз, дозировку и т. д.

С этой целью нами были изучены 86 больных и 14 здоровых людей (всего 100 человек), из коих 58 мужчин, 42 женщины.

Из наблюдаемых нами 100 человек гипертонической болезнью страдали 22 (из них 6 в I-й стадии, 16 во II и III стадиях), коронарной болезнью—8, атеросклеротическим кардиосклерозом—30, климактерическим неврозом—5, нейроциркуляторной дистонией—1, различными заболеваниями, протекающими с коронарной недостаточностью (ревматизм, холецистит, почечнокаменная болезнь и др.)—10.

Все обследованные нами 86 больных имели те или иные электрокардиографические изменения, указывающие на нарушение коронарного кровообращения.

Квателерон нами применялся в виде порошка в количестве сначала 0,03, а потом 0,06 перорально. После дачи препарата производились серийные электрокардиографические исследования. Электрокардиограмма производилась до и после дачи препарата спустя 30 мин., 2 ч., 6 ч., 8 ч. и 12 ч.

После применения квателерона, спустя определенное время, у 57 из 86 больных в электрокардиограмме наблюдались отчетливые сдвиги.

Так, из 26 больных, имевших выраженные признаки хронической коронарной недостаточности (с отрицательным Т зубцом в I—II стандартных и левопарциальных грудных отведениях от точек IV—VI),

после дачи препарата у 13 отмечены электрокардиографические сдвиги, указывающие на улучшение коронарного кровообращения, а у остальных 13 больных электрокардиограмма оказалась без изменения.

Из этих 13 у 5 больных наблюдались резко выраженные положительные сдвиги (отрицательные зубцы Т во всех отмеченных отведениях стали положительными), у 6—выраженный положительный сдвиг (отрицательные зубцы Т не во всех отведениях стали положительными) и у 2 больных изменения были выражены нерезко (отрицательный зубец Т в одном случае стал двухфазным, а в другом—менее отрицательным).

Из 26 больных, имевших явные признаки хронической коронарной недостаточности в виде смещения интервала ST в I—II стандартных отведениях и в левопарциальных грудных отведениях от точек IV—VI, после дачи квателерона у 16 наблюдали сдвиги в электрокардиографических изменениях, которые нами были трактуемы у 11 как резко выраженный положительный эффект (во всех отмеченных отведениях смещенные интервалы стали изоэлектричными, а двухфазные Т зубцы положительными), у двух—как выраженный положительный эффект (смещенные интервалы ST стали изоэлектричными, а двухфазные зубцы Т не во всех отведениях стали положительными) и у трех—как нерезко выраженный положительный эффект (смещенные интервалы ST лишь несколько приблизились к изоэлектрической линии), у 10 же не было никакого эффекта.

Из 15 больных, имевших признаки коронарной недостаточности (зубцы Т двухфазные в I—II стандартных и в левопарциальных отведениях), после дачи квателерона были обнаружены изменения электрокардиограммы у 14. У 11 мы получили резко выраженный положительный эффект (двухфазные зубцы во всех отведениях стали положительными), у трех же имеющиеся сдвиги нами расценивались как положительный эффект, так как отмеченные выше изменения имели место не во всех отведениях. Лишь в одном случае не было эффекта.

Из трех больных со смещенными интервалами ST после дачи квателерона в двух случаях они стали изоэлектричными, что нами расценивалось как выраженный положительный эффект; в одном случае эффекта не было.

Из 12 больных с нерезко выраженными признаками коронарной недостаточности (уплощение, сглаживание зубцов во всех отведениях) после применения препарата у 8 наступило резкое улучшение коронарного кровообращения, выразившееся в значительном увеличении имевшихся уплощенных и сглаженных Т во всех отведениях, у трех же не было никакого эффекта, а у одной имевшиеся уменьшенные зубцы Т после дачи квателерона во всех отведениях стали выраженно отрицательными.

И, наконец, из 4 больных инфарктом миокарда с признаками одновременной недостаточности коронарного кровообращения после применения препарата у трех больных отмечались явные сдвиги электрокардиографических изменений, указывающие на значительное улучшение

коронарного кровообращения (до этого двухфазные отрицательные зубцы Т стали положительными, а смещенные интервалы ST стали изоэлектричными в левопарциальных грудных отведениях). Лишь в одном случае электрокардиограмма не изменилась.

Таким образом, резко выраженное положительное действие нами отмечено у 40 больных, выраженное положительное действие—у 12, нерезко выраженное положительное действие—у 5, отсутствие эффекта—у 29 больных.

Как указывалось выше, нас интересовало начало действия, характер, развитие максимального действия, продолжительность действия, суммация. С этой целью мы у больных с положительным действием препарата провели длительные электрокардиографические наблюдения до 10 ч. у 15 больных и в течение четырех часов—у остальных. На основании полученных данных выяснилось, что из этих 86 больных у 26 действие препарата началось спустя 45—60 мин. с момента его дачи и спустя час—у остальных больных.

Затем нас интересовал вопрос времени развития максимального действия препарата. Наши исследования в этом аспекте показали, что у больных с резко выраженным положительным эффектом максимальное действие препарата развилось спустя 1,5—2 ч. с момента его дачи; у больных с выраженным положительным эффектом оно развилось спустя 2 ч., а у больных с нерезко выраженным положительным эффектом время развития максимального действия препарата проявилось через 2,5—3 ч.

Таким образом, после дачи квателерона его максимальный эффект развивался в основном через 2—2,5 ч.

Для выяснения времени продолжительности действия квателерона, серийные электрокардиографические исследования у 15 больных продолжались до 10 ч. Оказалось, что у больных с резко выраженным положительным влиянием (5) действие длилось до 8 ч., после чего восстанавливалась исходная электрокардиографическая картина. У 7 больных с выраженным положительным эффектом действие длилось до 5,5—6 ч., а у остальных трех—до 4 ч.

Таким образом, у большинства обследованных больных действие квателерона длилось 6 ч.

Дальше нас интересовал вопрос суммации первой и последующих доз препарата. Наши исследования в этом направлении убедили нас, что там, где первоначальное действие препарата еще продолжается, дача второй дозы, наслаиваясь на действие первой, спустя 20—30 мин. приводит к резкому улучшению коронарного кровообращения, которое значительно превосходит максимальный положительный эффект от первой дозы. Там, где действие препарата уже кончилось, введение повторной дозы действует точно так же, как и первой дозы.

Таким образом, когда суммируется действие первой и второй доз препарата, не только поддерживается, но и резко усиливается положительное влияние первой дозы. Отсюда можно сделать вывод, что во всех

случаях суммация желательна и что такая суммация более возможна тогда, когда препарат повторно вводится не через 8 ч., как это предлагают Н. Е. Акопян и Р. А. Алексанян, а через 6 ч.

Помимо всего приведенного выше, мы решили подвергнуть проверке в клинических условиях и оптимальную нужную дозу препарата. Ведь доза, определенная на основании экспериментальных данных, весьма ориентировочна и, безусловно, нуждается в коррекции. С этой целью нами острые клинкоэлектрокардиографические исследования проводились как указанной авторами, экспериментально изучавшими этот вопрос, разовой дозой 0,03 г, так и несколько большими дозами.

Эти наблюдения показали, что, во-первых, препарат при применении в возрастающей дозировке и даже при дозе вдвое превышающей никаких даже малейших токсических явлений не вызывает. Это дало нам возможность применять к одним и тем же больным (25 человек) как дозу 0,03, так и 0,06. Серийные электрокардиографические исследования, проведенные после дачи этих различных доз, показали, что имеется очень большая разница в эффективности препарата в зависимости от его количества.

Так, если от дозы 0,03 из 25 больных у 10 эффекта не было, а у 15 был нерезко выраженный положительный эффект, то после дозы 0,06 у всех (тех же) 25 больных нами был получен резко выраженный положительный эффект. Полученные данные с убедительностью говорят о том, что без всяких нежелательных явлений в клинических условиях гораздо более целесообразно применять разовую дозу 0,06, чем 0,03. Эта доза, которая в дальнейшем нами применялась ко всем 86 больным, оказалась более эффективной и очень хорошо переносилась больными не только при разовом применении препарата, но и при даче его через каждые 6 ч. в течение суток.

На этом основании мы считаем очень важным ввести корректив не только в смысле частоты приема препарата (через каждые 6 ч. в сутки), но и в смысле двукратного увеличения его разовой дозы (0,06).

Сопоставляя полученные электрокардиографические данные исследования с клиническими данными, выяснилось, что резко выраженный положительный эффект мы получили у больных с небольшими органическими изменениями. Так, из 18 больных коронарной болезнью у 16 получили положительные результаты. Весьма отчетливые положительные результаты получены у больных гипертонической болезнью в транзитной фазе (6) и у 4—во второй стадии заболевания. Резко выраженные положительные результаты получены у 16 больных с атеросклеротическим кардиосклерозом в возрасте 50—75 лет, слабо положительные—у 4. Итак, из 30 наблюдаемых нами больных с атеросклерозом коронарных сосудов у 20 получены положительные результаты. Из 5 больных с климактерическим выраженным неврозом сердечно-сосудистой системы у 3 получен резко выраженный положительный результат и из 10 больных рефлекторной стенокардией—у 6.

Очень важно отметить, что четверо из наблюдаемых нами больных страдали инфарктом миокарда с нарушением коронарного кровообра-

щения. У этих больных после дачи квателерона наблюдались резко выраженные изменения электрокардиограммы в сторону ликвидации патологических сдвигов, указывающие на нарушение коронарного кровообращения. Это нами расценивалось как выраженное улучшение коллатерального кровообращения.

Эффект не был установлен у больных гипертонической болезнью II—III стадий (13 чел.), выраженным атеросклерозом коронарных сосудов (9 чел.) при различных заболеваниях, которые сопровождались нарушением коронарного кровообращения (ревматизм, холецистит и др.),—у пяти, коронарной болезнью—у двух и с климактерическим неврозом с выраженными невротическими наслоениями—у одного.

Необходимо отметить, что между полученными электрокардиографическими данными и субъективными ощущениями больных мы наблюдали полное соответствие.

Резюмируя полученные данные, мы считаем нужным отметить, что особо положительное действие квателерон оказывает на больных с коронарной недостаточностью.

Следующее, что мы должны были выяснить, это влияние квателерона на ненарушенное коронарное кровообращение. С этой целью, как было нами сказано, изучено 14 человек с нормальной электрокардиограммой. После дачи квателерона серийное электрокардиографическое исследование никакого отрицательного воздействия у них не обнаружило.

Таким образом, квателерон на ненарушенное коронарное кровообращение никакого влияния не оказывает.

В ы в о д ы

1. Применяя квателерон при коронарной недостаточности, мы установили, что он обладает очень отчетливо выраженным коронарорасширяющим действием (эффект наблюдался у 57 больных из 86).

2. У 40 больных после введения препарата наступило значительное улучшение, у 12—улучшение и у 5—нерезко выраженное улучшение, у 29 эффекта не было. Особенно следует отметить, что ни в одном случае квателерон ухудшения коронарного кровообращения не вызвал.

3. Действие квателерона начинается через 45—60 мин. после приема во внутрь, а максимальное его действие развивается через 2—3 ч. В большинстве случаев действие квателерона длится 6 ч. и лишь в некоторых случаях дольше.

4. Повторно введенный препарат квателерон, суммируясь с действием первой принятой дозы, не только продолжает его положительный эффект, но и значительно его усиливает.

Для получения желательной суммации действия доз, целесообразно квателерон принимать через каждые 6 ч.

5. Действие квателерона тем более выражено, чем менее выражены органические изменения.

6. Квателерон не токсичный препарат и его наиболее эффективно действующая разовая доза 0,06 г.

8. Квателерон на ненарушенное коронарное кровообращение никакого влияния не оказывает.

Кафедра госпитальной терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 18.XI 1961 г.

Ժ. Մ. ԱՊԻՆՅԱՆ

ՔՎԱԹԵԼԵՐՈՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿՈՐՈՆԱՐ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Քվաթելերոն դեղամիջոցի ազդեցությունը կորոնար շրջանառության վրա պարզելու նպատակով, հետազոտել ենք 86 հիվանդի: Օգտվելով պարբերաբար կատարվող էլեկտրական արդիոգրաֆիկ քննությունից մեզ հաջողվել է պարզել, որ 40 հիվանդի մոտ քվաթելերոնը ընդունելուց հետո նկատվել է խանգարված կորոնար շրջանառության զգալի լավացում, 12-ի մոտ լավացում և 5-ի մոտ՝ անշան լավացում:

29 հոգու մոտ քվաթելերոնը խանգարված կորոնար շրջանառության վրա ոչ մի ազդեցություն չի թողել: Վատացում չի նկատվել և ոչ մի հիվանդի մոտ:

Մեր հետազոտությունները ցույց տվին, որ քվաթելերոնի ազդեցությունը սկսվում է այն ընդունելուց 45—60 րոպե հետո և առավելագույն չափով արտահայտվում է 2—3 ժամ անց: Այդ ազդեցությունը ճնշող մեծամասնությամբ տևում է 6 ժամ:

Կրկնակի ընդունված դեղամիջոցի ազդեցությունը ուժեղանում է, երբ այն ընդունվում է նախորդ դոզայի ազդեցության շարունակության պայմաններում:

Այդ պատճառով էլ մենք խորհուրդ ենք տալիս այն ընդունել ոչ ուշ, քան ամեն 6 ժամը մեկ անգամ:

Քվաթելերոնի ամենաարդյունավետ քանակությունը մեկ անգամ ընդունելու համար 0,06 գրամ է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян Н. Е. и Алексанян Р. А. Фармакологическая характеристика квателерона. Фармакология и токсикология, 1960, 4, 316—321.