

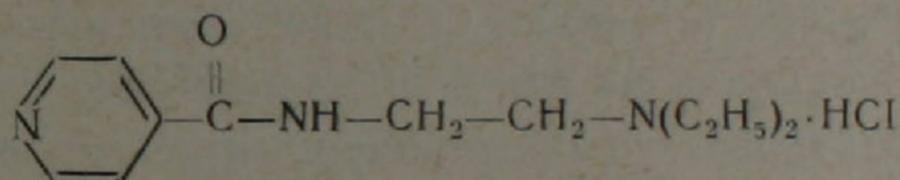
В. М. АВАКЯН, Л. А. МАНУКЯН

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИЗАМИДА И НОВОКАИНАМИДА

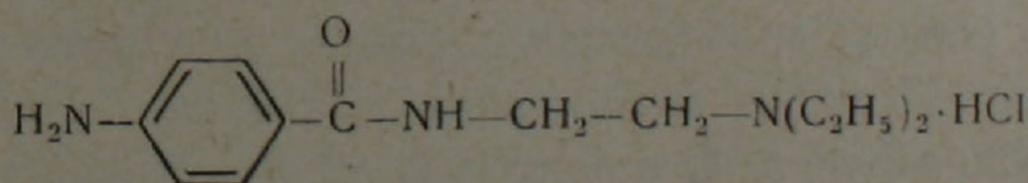
Дизамид является солянокислой солью N—β- диэтиламиноэтилового амида изоникотиновой кислоты. За рубежом препарат аналогичного строения под названием амбонестил применяется при лечении желудочковых форм аритмий [5,6].

Синтез дизамида осуществлен в Институте тонкой органической химии АН Арм. ССР А. Л. Мнджояном и А. А. Саркисян согласно решению Координационного совета Министерства здравоохранения СССР.

**Дизамид.** Имеет структурное сходство с новокаинамидом; по химическому строению отличается от новокаинамида тем, что вместо β-аминофенильной группы содержит пиридиновое кольцо.



**Новокаинамид.** На этом основании при изучении фармакологических свойств дизамида параллельно проводилось также исследование действия новокаинамида. Дизамид представляет собой кристаллический порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде. На вкус горький. Общая формула—C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OCl. Точка плавления—108—109°C.



**Методы исследования.** В опытах на белых мышах изучалось общее действие и токсичность дизамида и новокаинамида. Препараты вводились внутрибрюшинно в виде 2 и 4% свежеприготовленных водных растворов. Каждая доза вводилась пяти мышам.

В опытах на наркотизированных гексеналом (100 мг/кг внутрибрюшинно) кошках изучалось влияние препаратов на кровяное давление и дыхание, на прессорный эффект субехолина и депрессорный эффект ацетилхолина. Субехолин и ацетилхолин вводились внутривенно соответственно в дозах 30—40 и 0,3—0,5 мг.

Испытуемые препараты вводились в бедренную вену. Для выяснения противоаритмической активности дизамида пользовались двумя методами.

1. В качестве модели предсердной аритмии была выбрана методика раздражения электрическим током правого ушка сердца наркотизированной кошки [1]. С этой целью в условиях искусственного дыхания путем

удаления хрящевых частей четвертого и пятого ребер вскрывалась грудная клетка животного и обеспечивался свободный доступ к сердцу. Двумя крючкообразными электродами прокалывалась передняя стенка правого ушка сердца. Кончики электродов находились друг от друга на расстоянии 3—5 мм. Раздражение ушка сердца производилось прямоугольными электрическими импульсами (100 герц, 0,1мс). О нарушении ритма сердца судили по резко выраженным изменениям кровяного давления.

В каждом отдельном опыте постепенным повышением напряжения тока определялся «порог аритмии», т. е. минимальное напряжение импульсного тока в вольтах, необходимое для нарушения нормального ритма сердца. «Порог аритмии» определяли кратковременным включением тока в течение 5—7 сек. После этого приступали к выяснению противоаритмического действия препарата. В методическом отношении эти опыты можно разделить на два основных варианта: а) определение лечебного противоаритмического действия препарата. После определения «порога аритмии» длительным включением импульсного тока, превосходящего пороговый на 2—3 вольта, получали выраженную аритмию, которая в контрольных опытах не уменьшалась в течение всего времени наблюдения (20—30 мин.) и быстро проходила после выключения тока. Испытуемые препараты вводились на фоне непрерывного раздражения. б) определение профилактического противоаритмического действия препарата. Для этой цели кратковременным (7—10 сек.) раздражением электрическим током ушка сердца получали двух-трехкратную контрольную аритмию, после чего внутривенно вводился испытуемый препарат и через определенные промежутки времени (5, 15, 30 мин. и т. д.) проверялась реакция сердца на электрическое раздражение.

2. Желудочковая аритмия вызывалась внутривенным введением хлористого кальция. Опыты проводились на кошках, наркотизированных смесью хлоралозы (70 мг/кг) и гексенала (15 мг/кг). Хлористый кальций вводился в бедренную вену в виде 10%-ного раствора в дозах 200—300 мг/кг. Продолжительность введения равнялась 30 сек.

Повторное введение хлористого кальция, по данным Вихляева, Кавериной [2] и по нашим данным, во всех контрольных опытах приводило к гибели животных.

О противоаритмической активности судили на основании двух показателей: 1) испытуемый препарат снимает нарушение ритма, вызванное предварительным внутривенным введением хлористого кальция; 2) препарат предупреждает гибель животных при повторном введении хлористого кальция.

**Результаты. 1. Общее действие и токсичность.** В опытах на белых мышах было установлено, что дизаמיד в дозе 600 мг/кг не приводит к изменению общего состояния животных. При дозах 700 и 800 мг/кг у части мышей отмечалось возбуждение, прыжки с последующим расслаблением мышц и угнетением дыхания, а часть их пала; доза же 1000 мг/кг

явилась абсолютно смертельной (средняя смертельная доза дизамида равнялась 790 мг/кг)\*.

В параллельных опытах новокаинамид в дозе 200 мг/кг не вызывал изменений в общем состоянии животных; при дозах 300, 400 и 500 мг/кг у части животных отмечалось возбуждение, судороги, затем расслабление мышц; доза же 600 мг/кг явилась абсолютно смертельной (средняя смертельная доза новокаинамида равнялась 490 мг/кг).

Относительная токсичность дизамида и новокаинамида определялась также в опытах на наркотизированных гексеналом кошках. Опыты проводились в условиях искусственного дыхания. Препараты вводились внутривенно дробными дозами (амбонестил по 500 мг/кг, а новокаинамид по 25 мг/кг) через каждые 2—3 мин.

Было выяснено, что дизамид в дозе 500 мг/кг вызывает понижение кровяного давления на 50 мм Hg и усиление сокращений сердца. Повторные введения дизамида приводили к дальнейшему понижению кровяного давления на 10—20 мм Hg. После введения дизамида в количестве 300—400 мг/кг наблюдалось уменьшение давления до нуля, остановка дыхания и падение животного.

В параллельных опытах установлено, что новокаинамид вызывает гибель животных при введении его в дозе 200—300 мг/кг.

**2. Действие на кровяное давление и дыхание.** В опытах на наркотизированных кошках было установлено, что дизамид в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг не оказывает заметного влияния на кровяное давление и дыхание. При дозе 10 мг/кг наблюдалось слабое гипотензивное действие, которое с дальнейшим повышением дозы увеличивалось. Так, при дозе 5 мг/кг наступало кратковременное понижение давления на 50 мм Hg, учащение и усиление дыхательных движений. Дизамид в дозе 250 мг/кг вызывал резкое понижение кровяного давления на 70—80 мм Hg, увеличение амплитуды пульсовых колебаний и нарушение дыхания. На протяжении всего опыта (2—3 ч.) кровяное давление не восстанавливалось до исходного уровня. При дозе 500 мг/кг имело место катастрофическое понижение давления, сильное угнетение дыхания с последующей остановкой и гибель.

В параллельных опытах новокаинамид в дозе 25 мг/кг вызывал кратковременное понижение кровяного давления на 20 мм Hg и некоторое увеличение амплитуды дыхательных движений. При дозе 50 мг/кг наступало резкое понижение давления на 80—90 мм Hg и кратковременная остановка дыхания. В части опытов новокаинамид в этой дозе вызывал гибель животных.

**3. Действие на холинореактивные биохимические системы.** Дизамид в дозах 1,5 и 10 мг/кг не изменяет реакцию кровяного давления и дыхания на субехолин и ацетилхолин. В дозе 50 мг/кг наблюдалось уменьшение прессорной реакции субехолина на 30% и депрессорной реакции

\* Средние смертельные дозы препаратов вычислялись по методу Г. Н. Першина [3].

ацетилхолина на 20%. При дозе 250 мг/кг отмечалось снятие возбуждающего действия субехолина на кровяное давление и дыхание. Полное восстановление прессорного действия субехолина наступает лишь через 2 ч. после введения дизамида. Дизамид в этой дозе вызывает также кратковременное уменьшение реакции кровяного давления на ацетилхолин (рис. 1).

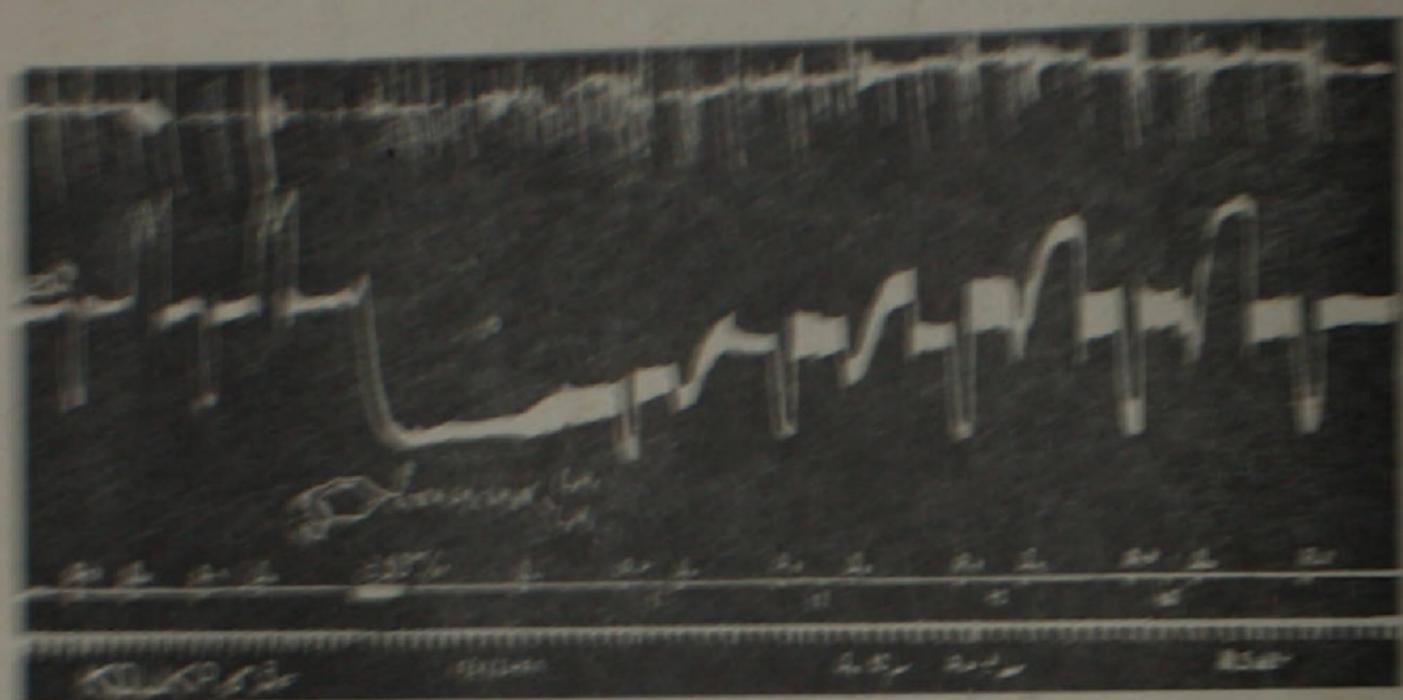


Рис. 1. Опыт на наркотизированной кошке (вес 3 кг). Влияние дизамида в дозе 250 мг/кг на прессорный эффект субехолина и на депрессорный эффект ацетилхолина. Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметка внутривенных введений субехолина (30 мг), ацетилхолина (3 мг), дизамида и отметка времени (15 сек.).

В параллельных опытах новокаиномид в дозах 25 и 50 мг/кг прессорную реакцию субехолина уменьшил на 40—60%. После введения новокаиномид в дозе 50 мг/кг прессорный эффект субехолина в течение всего острого опыта (2 ч.) не восстанавливался до исходного уровня. В дозах 25—50 мг/кг новокаиномид не оказывал существенного влияния на депрессорный эффект ацетилхолина.

**4. Противоаритмическое действие.** Дизамид в дозе 100 мг/кг, введенный внутривенно на фоне непрерывного раздражения электрическим током ушка сердца кошки, не оказывал заметного противоаритмического действия.

Многочратное (4—5 раз) введение дизамида в дозе 100 мг/кг через каждые 2 мин, также не приводило к четкому снятию аритмических сокращений сердца, поэтому на фоне непрерывной аритмии дизамид вводился в дозе 500 мг/кг. При этом отмечалось сильное падение кровяного давления и полное снятие аритмии в течение 40—60 мин. (рис. 2). Новокаиномид в дозе 10 мг/кг и 25 мг/кг оказывал четкое, но кратковременное противоаритмическое действие. При увеличении дозы до 50 мг/кг противоаритмическое действие длилось 30—40 мин.

В опытах, проведенных с целью определения профилактического противоаритмического действия, дизамид, введенный в дозах 50 и 100 мг/кг, вызывал резкое уменьшение аритмии в течение 10—15 мин. При дозе 500 мг/кг дизамид предупреждал аритмию в течение двух часов.

Новокаинамид в дозах 25 мг/кг оказывал профилактическое противоаритмическое действие в течение 50 мин., а при дозе 50 мг/кг—в течение двух часов.

В другой серии опытов было установлено, что дизамид при внутривенном введении в дозе 500 мг/кг на фоне аритмии, вызванной хлористым кальцием, приводил к уменьшению аритмических колебаний кро-

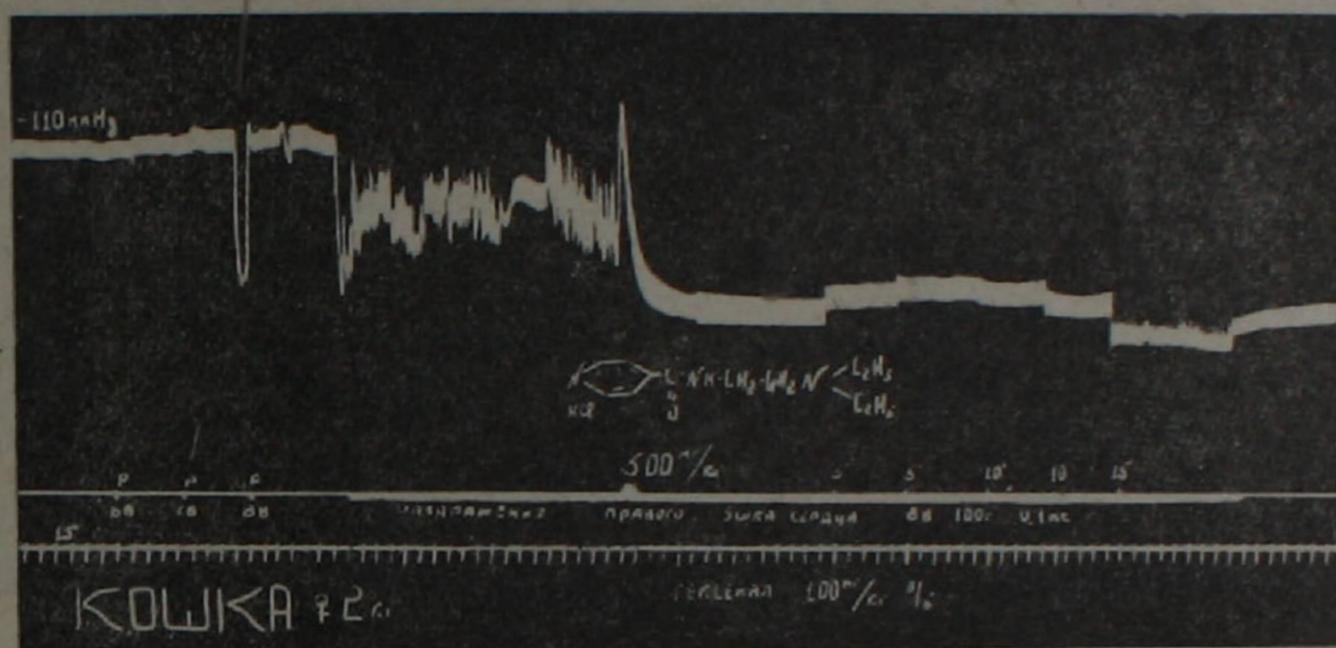


Рис. 2. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2 кг). Лечебное противоаритмическое действие дизамида в дозе 500 мг/кг на аритмию, вызванную электрическим раздражением правого ушка сердца. Сверху вниз: запись кровяного давления, отметка промежутка времени, в течение которого непрерывно раздражалось ушко сердца, отметка введения дизамида и отметка времени (15 сек.).

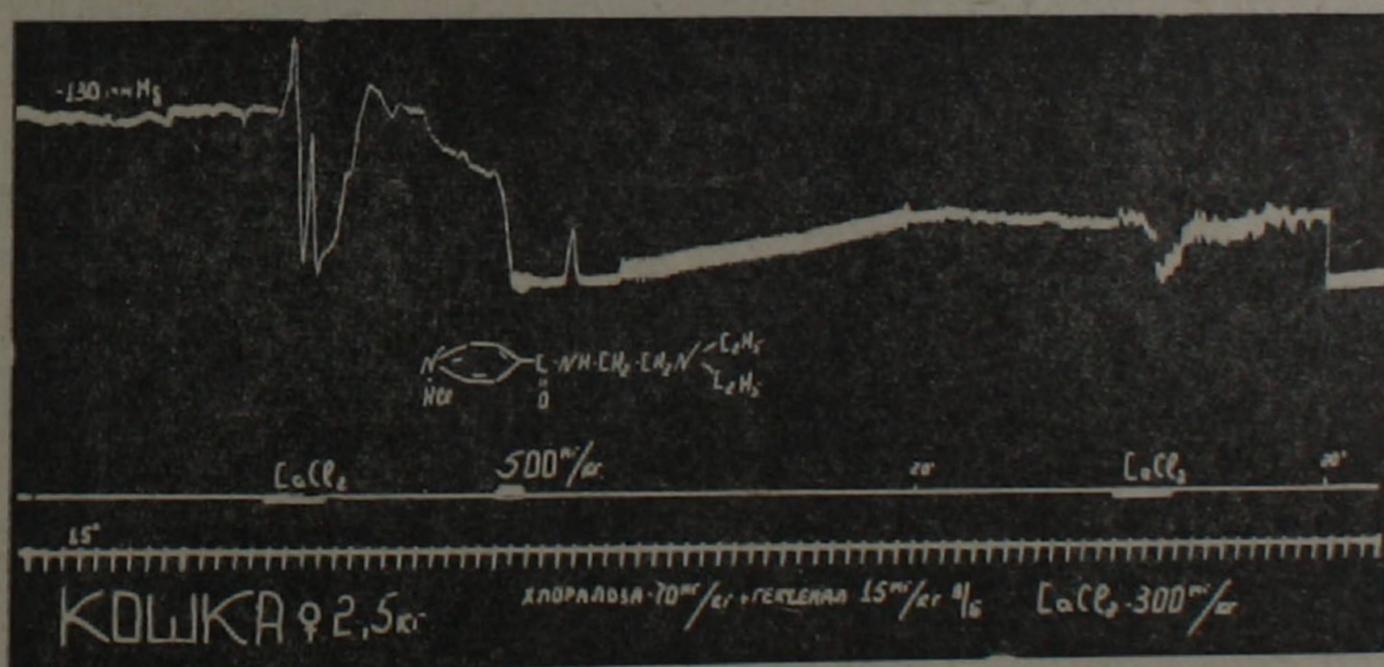


Рис. 3. Опыт на наркотизированной кошке (2,5 кг). Действие дизамида в дозе 500 мг/кг на аритмию, вызванную внутривенным введением хлористого кальция. Сверху вниз: запись кровяного давления, отметки введения хлористого кальция и дизамида и отметки времени (15 сек.).

вяного давления. В большинстве опытов после введения дизамида повторное введение хлористого кальция не вызывало гибели животного (рис. 3). Новокаинамид в дозах 25—50 мг/кг не оказывал заметного противоаритмического действия и не предупреждал гибель животного от повторного введения хлористого кальция (рис. 4).

Данные, приведенные в настоящей работе, показывают, что при введении в структуру новокаинамида пиридинового кольца вместо  $\beta$ -аминофенильной группы получается препарат дизаמיד, который по фармакологической активности значительно отличается от новокаинамида. Дизаמיד—малотоксичный препарат. Изучение смертельной дозы дизами-

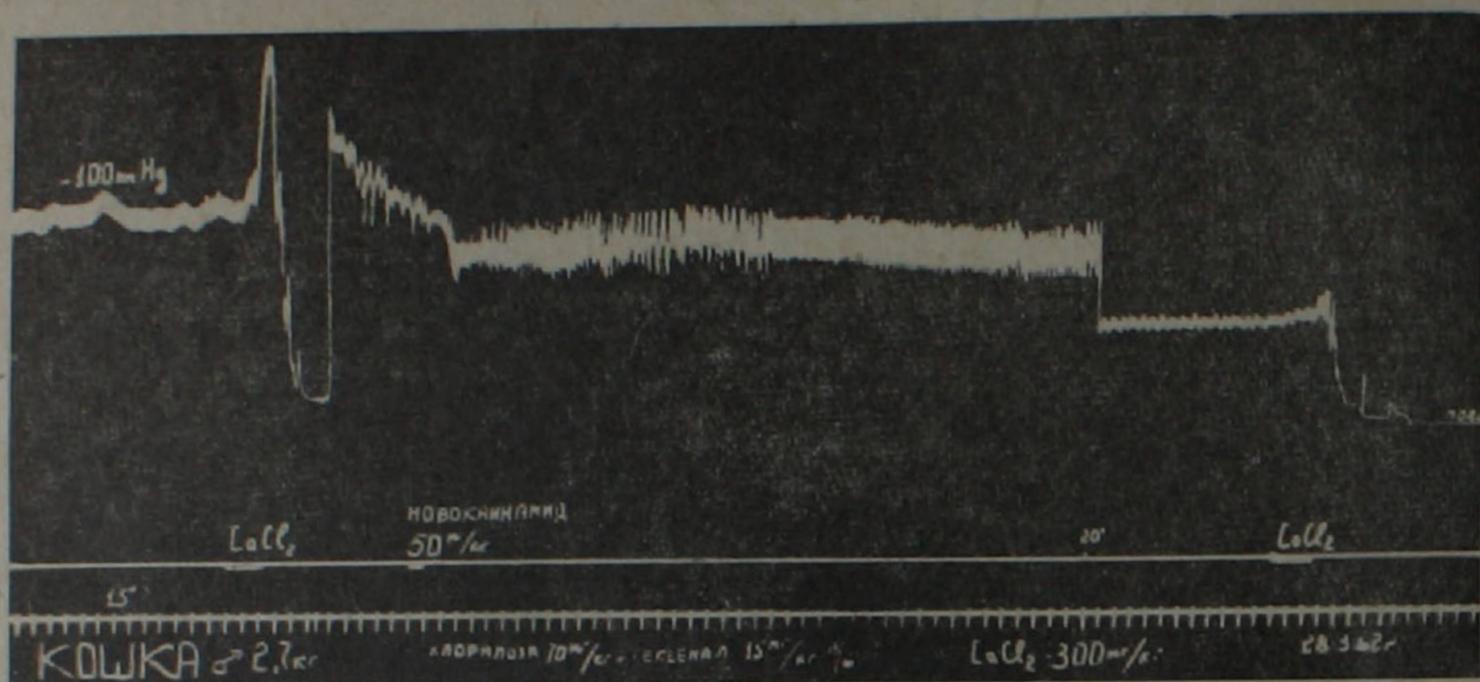


Рис. 4. Опыт на наркотизированной кошке (2,7 кг) Действие новокаинамида в дозе 50 мг/кг на аритмию, вызванную внутривенным введением хлористого кальция. Сверху вниз: запись кровяного давления, отметка введения хлористого кальция и новокаинамида, и отметка времени (15 сек.).

да и новокаинамида в опытах на кошках в условиях как нормального (собственного) дыхания, так и искусственного дыхания показало, что по токсичности дизаמיד примерно в 10 раз уступает новокаинамиду. Правда, в опытах на белых мышах при внутрибрюшинном введении новокаинамид токсичнее дизамида всего в 1,5 раза (ЛД 50 дизамида равнялся 790 мг/кг, ЛД 50 новокаинамида 490 мг/кг). Такая большая разница в токсичности препаратов, наблюдаемая в опытах на мышах и кошках, возможно, обусловлена видовыми особенностями животных и разностью путей введения.

В опытах на наркотизированных кошках при внутривенном введении в дозе 50 мг/кг дизаמיד вызывает лишь умеренное понижение кровяного давления и усиление дыхательных движений, в то время как новокаинамид в этой дозе приводит к сильному и длительному понижению кровяного давления и угнетению дыхания. Дизаמיד значительно уступает новокаинамиду по блокирующему действию на никотиночувствительные биохимические системы организма. Эти данные согласуются с литературными данными [5] по поводу того, что зарубежный аналог дизамида—амбонестил по сравнению с новокаинамидом проявляет слабую гипотензивную и ганглиоблокирующую активность.

Опыты, проведенные на кошках с непрерывным раздражением ушка сердца, показали, что по силе противоаритмического действия дизаמיד намного уступает новокаинамиду. Так, четкий противоаритмический эффект проявлялся при введении дизамида в дозе 500 мг/кг, в то время как новокаинамид оказывал аналогичное влияние в дозе 50 мг/кг. Длитель-

ность противоаритмического действия дизамида и новокаинамида в этих дозах была почти одинаковой и равнялась 30—40 мин.

Таким образом, в опытах на кошках дизаמיד как по силе противоаритмического действия, так и по токсичности уступает новокаинамиду примерно в 10 раз. Следовательно, несмотря на малую активность, дизаמיד имеет примерно такую же широту терапевтического действия, как и новокаинамид.

Данные о противоаритмической активности препаратов при аритмиях, вызванных хлористым кальцием, менее показательны. Тем не менее можно утверждать, что в испытываемых дозах дизаמיד оказывает заметное противоаритмическое действие и предупреждает гибель животного от повторного введения хлористого кальция, в то время как новокаинамид лишен этого свойства.

### Выводы

1. По силе противоаритмического действия на экспериментальную предсердную аритмию, по гипотензивной и никотинолитической активности и по токсичности дизаמיד значительно уступает новокаинамиду.

2. Дизаמיד уменьшает аритмию, вызванную хлористым кальцием, и предупреждает гибель животного от повторного введения последнего, в то время как новокаинамид в этих же условиях эксперимента не проявляет заметного влияния на эту форму желудочковой аритмии.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 14.11 1962 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Լ. Ա. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ

ԳԻՉԱՄԻԴԻ ԵՎ ՆՈՎՈԿԱՅԻՆԱՄԻԴԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

### Ա մ ֆ ո փ ո լ մ

Վերջին տարիներին նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սխտեմատիկ ուսումնասիրություններ են տարվում սրտի ռիթմը կանոնավորող նոր միացությունների ստեղծման ուղղությամբ: Ներկա աշխատանքը վերաբերում է դիզամիդի (իզոնիկոտինաթթվի-դիէթիլամինոէթիլամիդի քլորհիդրատի) և նովոկայինամիդի ֆարմակոլոգիական հատկությունների համեմատական ուսումնասիրությանը: Դիզամիդը սինթեզվել է նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում ՍՍՌՄ առողջապահության մինիստրության կոորդինացիոն խորհրդի որոշման համապատասխան: Պարզվել է, որ դիզամիդը ըստ կատվի նախասրտային առիթմիայի վրա ունեցած պաշտպանիչ ազդեցության, հիպոթենզիվ և նիկոտինոլիտիկ հատկության և տոքսիկականության զգալիորեն թույլ է նովոկայինամիդից:

Դիզամիդը կանխում է կալցիումի քլորիդով առաջացրած սրտի ռիթմի

խանդարումը և պաշտպանում կենդանիներին կալցիումի քլորիդի մահացու դոզաներից: Փորձի նույն պայմաններում նովոկալինամիդը փորոքային ութմի խանդարման այս տեսակի վրա չի ազդում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян В. М. В кн.: Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1959, стр. 96.
2. Вихляев Ю. И., Каверина Н. В. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. Т. I, 1958, стр. 97.
3. Першин Г. Н. Фармакология и токсикология, 1950, т. 13, 3, стр. 53.
4. Сыриева Ю. И. Фармакология и токсикология, 1955, т. 18, 4, стр. 27.
5. Clark B. B., Etsten B. New Engl. J. Med. 1955, 253, 217.
6. Sjoerdsma A., Maling H., Pratt H. W., Axelrod J., Kayden H. J., Terry L. L., New Engl. J. Med. 1956, 255, 213.