

УДК 616.12—008.313:615

М. В. ЛЬВОВ

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ХЛОРИСТОБАРИЕВУЮ АРИТМИЮ У КРОЛИКОВ

Изучалось влияние препарата № 7351, метамизила, фубромегана, коламина и метилурацила на аритмию, вызванную хлористым барием у кроликов. Центральные холинолитики—препарат № 7351 и метамизил—обладают выраженной противоаритмической активностью на данной модели.

Коламин и метилурацил, не обладающие нейротропными свойствами, проявляют непостоянный противоаритмический эффект.

Для выявления противоаритмических свойств различных фармакологических агентов одной из экспериментальных моделей является аритмия, вызванная введением хлористого бария кроликам [3—9].

Методика

Желудочковая экстрасистолия у интактных бодрствующих кроликов воспроизводилась при помощи внутривенного введения хлористого бария в дозе 4 мг/кг в виде 2%-ного раствора [7]. Хлористый барий вводили медленно, в течение 20 сек. Для эксперимента отбирались те животные, у которых аритмия возникала через 1—2 сек и длилась в течение 20 мин. Определялась та наименьшая доза вещества, которая у 50% подопытных животных прекращала аритмию не менее, чем в течение одной минуты.

Опыты проводились под контролем электрокардиограммы во втором стандартном отведении. Для исследования были отобраны различные препараты, проявившие на других экспериментальных моделях выраженную противоаритмическую активность,—препарат № 7351, метамизил, фубромеган, коламин, метилурацил. В качестве контроля были взяты известные противоаритмические вещества—пропранолол, новокаинамид и хинидин.

Результаты опытов и обсуждение

Внутривенное введение 4 мг/кг хлористого бария кроликам, чувствительным к данному аритмогенному веществу, в большинстве опытов вызвало через 1—2 мин желудочковую экстрасистолию. Нормальное восстановление ритма происходило через 20 (± 2) мин. Увеличение дозы хлористого бария до 5 мг/кг приводило в некоторых случаях к летально-

му исходу, что совпадало с результатами исследований Паппа, Секереша и Смоленского [7].

Через две минуты после возникновения хлористобариевой аритмии животным вводился внутривенно препарат № 7351 в различных дозах. Результаты опытов показывают, что наименьшая доза препарата № 7351, которая устраняет возникшую аритмию не меньше, чем на одну минуту, равняется 0,28 мг/кг (рис. 1а).

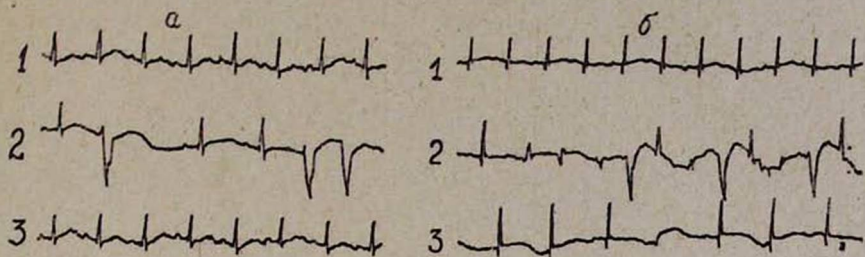


Рис. 1. а. Купирующее действие препарата № 7351 на модели аритмии, вызванной хлористым барием у кроликов (ЭКГ во 2-ом стандартном отведении). 1. Нормальный синусовый ритм. 2. Аритмия желудочков, вызванная хлористым барием в дозе 4 мг/кг (через 10 сек). 3. Препарат № 7351 в дозе 0,28 мг/кг (восстановление синусового ритма). б. Купирующее действие коламина на модели аритмии, вызванной хлористым барием у кроликов (ЭКГ во 2-ом стандартном отведении). 1. Нормальный синусовый ритм. 2. Экстрасистолия желудочков, вызванная хлористым барием в дозе 4 мг/кг (через 10 сек). 3. Коламин в дозе 60 мг/кг (неполное купирующее действие).

Метамизил изучался в дозах от 1 до 1,6 мг/кг. Было установлено, что эффективная доза метамизила, купирующая хлористобариевую аритмию в течение одной минуты, составляет 1,3 мг/кг.

Фубромеган вводили в дозах 3—5 мг/кг. Противоаритмический эффект его выявлен в дозе 4 мг/кг.

Коламин, введенный в дозах 10—50 мг/кг, не оказывал лечебного действия, и лишь в дозе 60 мг/кг несколько купировал аритмию. Надо отметить, что в указанной дозе противоаритмическое действие коламина непостоянно (рис. 1б).

Метилурацил в дозах 10—60 мг/кг не купировал аритмию, вызванную хлористым барием. Лечебный эффект проявлялся (непостоянный) начиная с дозы 70 мг/кг и выше.

Противоаритмическое действие пропранолола начинало проявляться с дозы 2 мг/кг. Результаты изучения различных доз пропранолола показали, что средняя эффективная противоаритмическая доза равна 2,25 мг/кг.

Новокаиномид купировал возникшую хлористобариевую аритмию в дозе 4,5 мг/кг. Данная доза является средней эффективной дозой, снимающей аритмию в течение одной минуты.

Хинидин купировал аритмию в дозе 5,15 мг/кг. Все вышеприведенные данные представлены в таблице.

Сопоставляя данные, полученные в результате экспериментов, видим, что на хлористобариевой модели аритмии нейротропные вещества

Таблица

Влияние различных препаратов на аритмию, вызванную хлористым барием
у ненаркотизированных кроликов

Наименование препаратов	Кол-во опытов	Вес кроликов, кг	Эффективная доза препарата, мг/кг	Длительность наблюдаемого эффекта, мин
Препарат № 7351	5	1,8—2,0	0,25	<1
	5	1,9—2,0	0,28	1
	5	2,0—2,2	0,30	>1
Метамизил	3	1,7—2,0	1,0	<1
	4	1,9—2,1	1,3	1
	3	2,0—2,1	1,4	>1
	2	1,8—2,0	1,6	>1
Фубромеган	3	1,7—2,0	3,0	<1
	3	1,9—2,1	3,5	<1
	4	1,8—2,0	4,0	1
	3	2,2—2,4	5,0	>1
Коламин	5	1,8—2,1	55,0	<1 не пост.
	5	1,9—2,0	60,0	1 не пост.
	5	1,7—2,2	65,0	>1 не пост.
Метилурацил	4	1,7—1,9	65,0	<1 не пост.
	4	1,8—2,1	70,0	1 не пост.
	4	2,0—2,1	75,0	>1 не пост.
Пропранолол	5	1,9—2,1	2,0	<1
	5	2,0—2,2	2,25	1
	5	1,8—2,0	2,5	>1
Новокаиамид	4	1,8—2,0	4,0	<1
	4	1,7—2,1	4,5	1
	4	1,9—2,0	5,0	>1
Хинидин	4	1,8—2,0	5,0	<1 не пост.
	4	1,7—2,1	5,15	1
	4	1,9—2,2	5,30	>1

центрального действия (препарат № 7351, метамизил, пропранолол) проявляют наибольшую активность. Однако даже среди нейротропных веществ выявляется значительная активность препарата № 7351, хотя он по своим мускаринолитическим свойствам равноценен метамизилу. Метамизил лишен центральных никотинолитических свойств, что, по-видимому, определяет его несколько меньшую, по сравнению с препаратом № 7351, активность.

Таким образом, очевидно, что чем выраженнее противоаритмическая активность на данной модели, тем полнее и разнообразнее блокада проведения нервных импульсов в центральной нервной системе.

Важность блокады центрального звена при хлористобариевой аритмии подтверждается и тем фактом, что фубромеган, обладающий лишь периферическим холинолитическим свойством, по активности значительно уступает препарату № 7351, метамизилу и пропранололу. Противоаритмическая доза фубромегана уже, фактически, является субтоксической.

Значительное противоаритмическое действие центральных холинолитиков—препарата № 7351 и метамизила—можно объяснить влиянием

их не только на М- и Н-холинореактивные структуры, но и сугубо тканевыми эффектами.

Известно, что ионы бария, понижая в диастолической части сердечного цикла проводимость клеточной мембраны для ионов К, способствуют тем самым преобладанию потока ионов Na, перемещающихся из межклеточного пространства в цитоплазму мышечного волокна [1]. По-видимому, противоаритмическое действие препарата № 7351, а также метамизила отчасти объясняется влиянием их на транспорт ионов, так как имеются данные, что эти вещества оказывают определенное ингибирующее влияние на активность транспортной АТФ-азы [2].

Вещества, лишённые нейротропных свойств (коламин и метилурацил), оказывают непостоянное противоаритмическое действие. Некоторое противоаритмическое действие этих препаратов можно объяснить, по-видимому, влиянием на течение метаболических процессов в миокарде.

Выводы

1. Препарат № 7351 и метамизил, являющиеся центральными холинолитиками, обладают выраженной противоаритмической активностью при хлористобариевой аритмии. Холинолитическое вещество периферического действия—фубромеган—по эффективности значительно уступает им.

2. Коламин и метилурацил, не обладающие нейротропными свойствами, проявляют непостоянный противоаритмический эффект.

Лаборатория фармакологии
Института кардиологии МЗ Арм. ССР

Поступила 5/VII 1972 г.

Մ. Վ. ԼՎՈՎ

ՈՐՈՇ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԱՐԻՈՒՄ
ՔԼՈՐՈՎ ՍՏԱՅՎԱԾ ՃԱԳԱՐՆԵՐԻ ԱՌԻԹՄԻԱՅԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ն փ ու մ

Ուսումնասիրված է պրեպարատ № 7351-ի, մեթամիզիլի, ֆուբրոմեգանի, կոլամինի և մեթիլուրացիլի ազդեցությունը բարիում քլորով ճազարների վրա ստացված առիթմիայի վրա:

Տվյալ մոդելի վրա արտահայտված ակտիվությունը հայտնաբերված է կենտրոնական խոլինոլիթիկ պրեպարատների № 7351-ի և մեթիլամիզիլի կողմից:

Կոլամինը և մեթիլուրացիլը, որոնք զուրկ են նեյրոտրոպ հատկություններից, այդ մոդելի վրա ցուցաբերեցին ոչ կայուն հակաառիթմիկ ազդեցություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Моисеев С. Г., Устинова Е. З., Абиндер А. А. Терапевтический архив, 1969, 41, 11, стр. 13.
2. Самвелян В. М. Автореферат докт. дисс. Л., 1968.
3. Секереш Л. Венгерская медицина, 1967, 22, стр. 1.
4. Levy A. G. Heart, 1914, 5:299.
5. McMillan T. M., Wolferth C. C. J. Lab. clin. Med., 1928, 14:839.
6. Nalefski L. A., Gilbert N. C., Penn G. K. J. Lab. clin. Med., 1949, 34:1733.
7. Papp G., Szekeres L., Szmolenzky T. Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae, 1967, 32 (4), 365.
8. Rothberger C. J., Winterberg H. Pflügers Arch. ges. Physiol., 1911, 142:461.
9. Smith P. K., Winkler A. W., Hoff H. E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1940, 68:113.