

УДК 616.1+615.22

О. М. АВАКЯН, О. С. НОРАВЯН

ДЕЙСТВИЕ ИЗОКТАМИЛА НА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Изучалось действие изоктамила на сердечно-сосудистую систему белых крыс и кошек.

В опытах на кошках установлено, что изоктамил вызывает повышение артериального давления и учащение сердцебиений путем высвобождения эндогенных запасов катехоламинов. При острых кровотечениях он восстанавливает артериальное давление и предупреждает гибель животных. Препарат вызывает кратковременное увеличение коронарного кровотока и уменьшение сосудистых рефлексов.

Изоктамил способствует выживанию крыс с острой сердечной недостаточностью, вызванной коарктацией аорты.

Препарат изоктамил производится для медицинской практики фирмой Делалаиде (Франция). Препарат был ресинтезирован в ИТОХ АН Арм. ССР С. А. Вартаняном и А. С. Норавяном и фармакологически изучен в лабораториях адренергических механизмов и психофармакологии биологического отдела.

У нас в СССР разрешено клиническое испытание изоктамила в качестве тонизирующего средства при острой и хронической недостаточности сердечно-сосудистой системы.

Методика

Опыты проведены на 58 кошках и 35 белых крысах. В большинстве опытов кошки были наркотизированы гексеналом (внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг), а при изучении коронарного кровотока — уретаном с хлоралозой (внутрибрюшинно в дозах 1 г/кг и 60 мг/кг, соответственно). Ртутным манометром регистрировали артериальное давление в сонной артерии. Дыхание записывали с помощью капсулы Маррея, соединенной с трахеотомической трубкой. Изоктамил вводили внутривенно. Коронарный кровоток измеряли по методу Моравитца и Циона в модификации Н. В. Кавериной [1].

С целью опустошения запасов катехоламинов за 24 часа до опыта кошкам внутримышечно вводили резерпин в дозах 1—2 мг/кг.

Коарктацию аорты у крыс вызывали пружинкой с требуемым диаметром просвета по методике Безнак в модификации А. Х. Когана [2].

Результаты исследований

Влияние изоктамила на артериальное давление и дыхание. В дозе 1 мг/кг препарат вызывает непродолжительное повышение артериаль-

ного давления на 10—15 мм Hg. В дозе 5 мг/кг наступает повышение давления на $44 \pm 9,4$ мм Hg (данные 20 опытов), которое через 10—15 мин восстанавливается до исходного уровня. Последующее увеличение дозы изоктамила (25 мг/кг), согласно данным 12 опытов, приводит к повышению давления на $60 \pm 14,3$ мм Hg. Через 15—40 мин артериальное давление восстанавливается.

Изоктамил в дозе 125 мг/кг оказывает трехфазное действие: после непродолжительного прессорного эффекта наступает кратковременное понижение давления и затем длительное (1 час и более) повышение артериального давления. Максимальное значение последнего эффекта, согласно данным 7 опытов, равняется $56 \pm 21,6$ мм Hg.

Во всех опытах одновременно с повышением артериального давления наблюдалось увеличение амплитуды и учащение сердечных сокращений.

Как видно из табл. 1 и рис. 1, блокада α -адренорецепторов пипероксаном (5 мг/кг внутривенно) приводит к резкому и длительному уменьшению реакции артериального давления на введение изоктамила. После введения β -адренолитика пронеталола (5 мг/кг внутривенно) прессорный эффект изоктамила уменьшается, но не так значительно (табл. 1).

Таблица 1

Прессорный эффект изоктамила* после введения пипероксана
(данные опытов на 4 животных)

Через 5 мин	Через 30 мин	Через 90 мин	Через 150 мин	Через 210 мин
$11,6 \pm 16,2$	$12,7 \pm 8,1$	$21,1 \pm 18,3$	$26,4 \pm 38,9$	$30,7 \pm 36,7$

Прессорный эффект изоктамила* после введения пронеталола
(данные опытов на 6 животных)

Через 5 мин	Через 30 мин	Через 90 мин	Через 150 мин	Через 210 мин
$46 \pm 55,3$	$68 \pm 20,2$	$76 \pm 35,5$	$65,8 \pm 28,5$	$57,8 \pm 34,2$

* Максимальное прессорное действие изоктамила в % к максимальному прессорному действию изоктамила до введения адренолитиков.

Однако блокада β -адренорецепторов в отличие от блокады α -адренорецепторов приводит к статистически достоверному уменьшению положительной хронотропной реакции на введение изоктамила (табл. 2).

В опытах на резерпинизированных кошках изоктамил практически не оказывал прессорного и положительного хронотропного влияния (рис. 2).

Следует отметить, что при сдвигах со стороны артериального давления, вызванных изоктамилом в дозах 1 и 5 мг/кг, частота и амплитуда дыхательных движений существенно не изменяются. При дозах 25 и 125

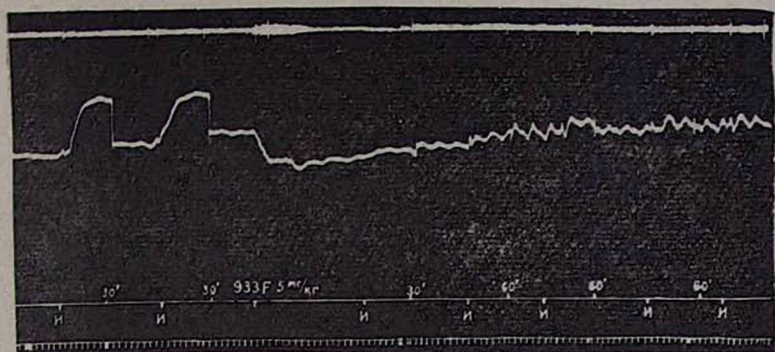


Рис. 1. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке. Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, отметки введения препаратов и отметки времени (15 сек). И—внутривенное введение изоктамила в дозе 5 мг/кг до и после введения пипероксана (933 F) в дозе 5 мг/кг.

Таблица 2

Изменение частоты сердцебиений* наркотизированной кошки, вызванных изоктамилом (внутривенно в дозе 5 мг/кг) в норме и на фоне действия адренолитиков

До введения адренолитиков (данные опытов на 10 животных)	После введения пипероксана (данные опытов на 4 животных)			После введения пронеталона (данные опытов на 6 животных)		
	через 5 мин	через 90 мин	через 210 мин	через 5 мин	через 90 мин	через 210 мин
$113 \pm 5,4$	$104,2 \pm 13,5$ $P > 0,1$	$105,5 \pm 6,4$ $P > 0,1$	107 ± 10 $P > 0,25$	$101 \pm 1,6$ $P > 0,01$	99 ± 2 $P > 0,001$	$99,2 \pm 2,3$ $P = 0,002$

* Частота сердцебиений на 3-й мин после введения изоктамила в % к исходной.

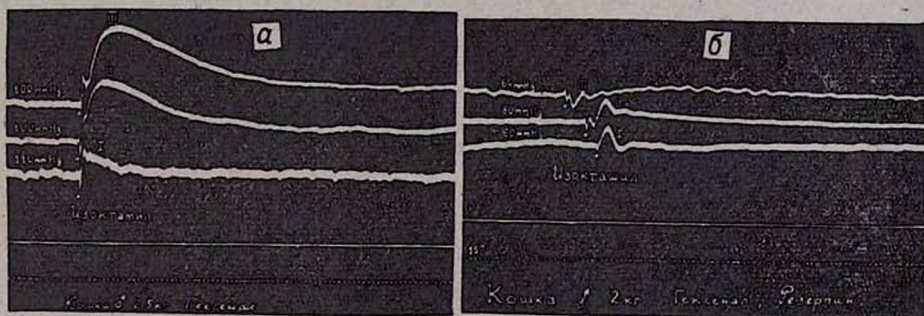


Рис. 2. Действие изоктамила на артериальное давление наркотизированной кошки в дозах 1 мг/кг (I), 5 мг/кг (II), 25 мг/кг (III).

а. Опыт на контрольном животном.

б. Опыт на животном, которому за 24 часа внутримышечно вводился резерпин в дозе 1 мг/кг.

мг/кг изоктамил вызывает некоторое урежение дыхательных движений и кратковременное уменьшение их амплитуды.

Влияние изоктамила на коронарный кровоток. Изоктамил в дозах 1 и 5 мг/кг не приводит к заметному изменению коронарного кровотока. В дозах 25 и 125 мг/кг препарат вызывает значительное, но очень кратковременное увеличение коронарного кровотока. По коронарорасширяющему действию изоктамил существенно не отличается от препарата идентичного химического строения, изготовленного фирмой Делаланде.

Влияние изоктамила на сосудистые рефлексы. Изоктамил в дозе 5 мг/кг не оказывает заметного влияния на прессорную реакцию, вызванную зажатием сонной артерии (30 сек) и раздражением центрального конца седалищного нерва (20 имп./сек, 20 в, 0,1 мсек, 3 сек) наркотизированной кошки. При дозе 25 мг/кг наблюдается значительное, но кратковременное уменьшение сосудистых рефлексов. В дозе 125 мг/кг изоктамил вызывает почти полное угнетение прессорных реакций в ответ на зажатие сонной артерии и раздражение седалищного нерва. Однако в течение 1—1,5 часов обе реакции постепенно восстанавливаются почти до исходного уровня.

Влияние изоктамила при кровопотере. В опытах на 10 кошках исследовалось влияние изоктамила при острой кровопотере, при которой 30—40% общего количества крови в течение 45 мин (в 2—3 этапа) выпускалось из бедренной вены. О состоянии животных судили по артериальному давлению, дыханию и тону мигательной перепонки.

Установлено, что острое кровопускание приводит к значительному понижению (на 50—80 мм Hg) артериального давления, учащению и углублению дыхания. Нередко наблюдалось нарушение ритма дыхательных движений. Из использованных в качестве контроля пяти животных трое через 20—40 мин после кровопускания пали.

Пяти подопытным животным после развития описанного выше состояния внутривенно вводили изоктамил в дозе 25 мг/кг. Под действием изоктамила наступало восстановление артериального давления до исходных величин (и даже выше), восстановление нарушенного дыхания и повышение тона мигательной перепонки (рис. 3). Состояние всех 5 животных этой группы, судя по артериальному давлению и дыханию, до конца эксперимента (в течение 3—4 часов после введения изоктамила) было удовлетворительным.

Действие изоктамила при острой сердечной недостаточности, вызванной коарктацией аорты у крыс. Из общего числа (35) оперированных животных 11 служили контролем, а остальные 24 крысы были разделены на три группы. Затем в течение 7 дней контрольным животным внутримышечно вводили физиологический раствор, а подопытным животным—изоктамил в дозах 20, 50 и 100 мг/кг. Визуальным наблюдением за состоянием животных было установлено, что контрольные крысы и крысы, получившие изоктамил в дозе 100 мг/кг, переносят коарктацию аорты значительно хуже, чем крысы, получившие изоктамил в дозах 20 и 50 мг/кг. Под влиянием малых доз изоктамила повышалась также

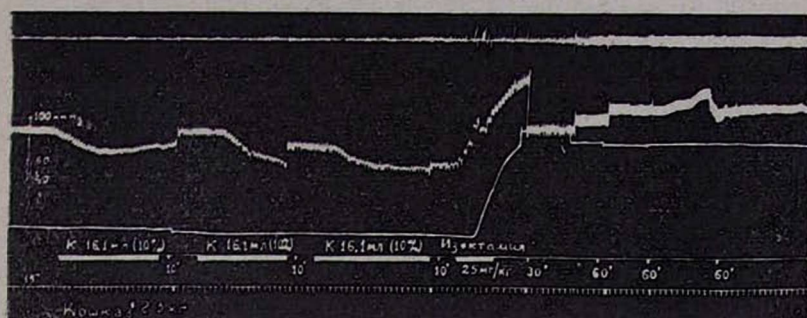


Рис. 3. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке. Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, тонуса мигательной перепонки, отметки кровопускания и введения изоктамила, отметки времени (15 сек). К — из бедренной вены выпускалась кровь в объеме 16,1 мл (10% общего объема крови). Изоктамил вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг.

выживаемость животных (табл. 3). В конце 7-го дня оставшиеся в живых крысы были умерщвлены и кусочки из стенки левого желудочка взяты для микроскопического исследования в лабораторию патоморфологии и гистохимии ИТОХ.

Таблица 3

Выживаемость белых крыс через 7 дней после коарктации аорты

Животные	Внутримышечное введение	Количество животных в 1-й день коарктации аорты	Количество животных на 7-й день коарктации аорты	Выживаемость в %
Контрольные	физиологический раствор	11	5	45,4
Подопытные	Изоктамил на физиологическом растворе в дозах			
	20 мг/кг	8	6	75,0
	50 мг/кг	8	5	62,5
	100 мг/кг	8	1	12,5

Согласно полученным результатам, введение изоктамила (в особенности в дозах 20 и 50 мг/кг) крысам с коарктацией аорты приводит к улучшению состояния энергетических и пластических возможностей сократительного миокарда.

Приведенные в настоящей работе данные подтверждают литературные сведения о том, что изоктамил обладает значительным кардиотоническим свойством, вызывает усиление и учащение работы сердца и повышение артериального давления [3, 8, 9, 11].

Блокада β -адренорецепторов пропранололом, а также опустошение запасов катехоламинов резерпином приводят к уменьшению положительной хронотропной реакции на введение изоктамила. В опытах на резерпинизированных кошках и на кошках, получивших α -адренолитик

типероксид, изоктамин оказывает лишь слабое прессорное влияние. Таким образом, по механизму тонизирующего влияния изоктамин близок непосредственно действующим симпатомиметическим аминам [4, 6, 10]. Изоктамин вызывает значительное, но очень кратковременное увеличение коронарного кровотока. При острых кровотечениях он восстанавливает артериальное давление и предупреждает гибель кошек. В малых дозах изоктамин способствует выживанию крыс с острой сердечной недостаточностью, вызванной коарктацией аорты.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН Армянской ССР

Поступила 2/II 1973 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՅԱՆ

ԻԶՈԿՏԱՄԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԻՐՏ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է իզոկտամինի (2-ամինո-6-մեթիլհեպտանոլ-6 հիդրոտերթիոլ) ազդեցությունը սպիրտակ առնետների և կատուների արտ-անոթային համակարգի վրա:

Ցույց է տրված, որ իզոկտամինը առաջացնում է կատուների արյան ճնշման բարձրացում և սրտի զարկերի հաճախացում, կանխում է կենդանիների անկումը սուր արյունահոսությունից: Պրեպարատի ազդեցության տակ դիտվում են նաև արյան հոսքի կարճատև մեծացում սրտի պսակաձև անոթներից և անոթային ռեֆլեքսների ընկճում:

Իզոկտամինը բուժիչ ներդրություն է դրսևորում առնետի մայր զարկերակի նեղացմամբ առաջացրած սրտային սուր անբավարարության դեպքում:

ՍՍՀՄ Առողջապահության մինիստրության դեղաբանական կոմիտեի որոշմամբ թույլատրված է իզոկտամինի կլինիկական փորձարկումը սիրտ-անոթային համակարգի սուր և խրոնիկական անբավարարությունների բուժման ժամանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Казерина Н. В. Фармакол. и токсикол., 1958, 1, стр. 21.
2. Коган А. Х. Бюлл. эксп. биол. мед., 1961, 1, стр. 51.
3. la Barre J., Garrett J. Arch. Intern. Pharmacodyn., 100, 3-4, 1955.
4. Chikao Kono. Chem. Abstr., 58, 8329d, 1961.
5. Doeuvre J., Polzat J. Compt. Rend., 224, 2, 1947.
6. Duchene-Morullaz P., Schaff G., Lautier-F., Jean P., Sotiy D. Theraple, 22, 6, 1967.
7. Fujita K., Kawazu M., Ayada K. Chem. Abstr., 57, 13611, 1962.
8. Garrett J., Osswald W., Moretra M. G. Brit. J. Pharmacol., 18, 1, 1962.
9. Hayashi G., Higaki K., Nakagami S., Kowa Y. Chem. Abstr., 54, 13422d, 1960.
10. Reiter, Melchior. Chem. Abstr., 70, 113735g, 1969.
11. Rudolf Y., Poustchi Ch. Chem. Abstr., 70, 113735g, 1969.