

УДК 616.12—008.3:615.9

М. В. ЛЬВОВ, Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА АРИТМИЮ, ВЫЗВАННУЮ ИНТОКСИКАЦИЕЙ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Изучалось влияние различных противоаритмических веществ на строфантиную аритмию, вызванную у морских свинок и на эксплантатах эмбрионального миокарда. Выяснилось, что коламин обладает выраженным противоаритмическим действием. Холинолитические вещества не обладают четкой противоаритмической активностью.  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол, активный на целом животном, оказался неэффективным в культуре ткани.

Необходимость изыскания противоаритмических средств для терапии аритмий, возникающих в результате передозировки сердечными гликозидами, является первостепенной задачей.

### Методика исследования

Аритмия воспроизводилась у 115 морских свинок при помощи строфантина «К», который вводился в яремную вену в дозе 500 мкг/кг. О наступлении аритмии судили по изменению электрокардиограммы, которую регистрировали во втором стандартном отведении на двухканальном электрокардиографе типа ЭКПСЧ-3. Определяли профилактические и лечебные дозы изучаемых веществ.

Опыты проводились также на 397 эксплантатах миокарда куриных эмбрионов 6—8-дневной инкубации. Способ приготовления эксплантатов и объективный метод регистрации спонтанных сокращений описаны ранее [3].

Для исследования были отобраны различные препараты, проявившие на других экспериментальных моделях выраженную противоаритмическую активность: метамизил, фубромеган, коламин, метилурацил и препарат № 7351 (синтез ИТОХ АН Арм. ССР). В качестве контроля были взяты известные противоаритмические вещества—пропранолол, новокаинамид и хинидин.

### Результаты опытов и обсуждение

В контрольных опытах животным внутривенно вводили строфантин «К» в дозе 500 мкг/кг, вызывавший во всех случаях (через  $5 \pm 2$  мин) появление вначале отдельных желудочковых экстрасистол, а затем вентрикулярную тахикардию, в большинстве случаев переходившую в

фибрилляцию желудочков. Семь животных (70%) погибли через 30 ( $\pm 5$ ) мин от мерцания желудочков; у остальных трех (30%) эктопическая импульсация прекратилась через 25 ( $\pm 8$ ) мин после возникновения аритмии, хотя нарушения проводимости в той или иной степени сохранялись.

В другой серии опытов на животных изучали защитное и купирующее противоритмическое действие препарата № 7351. Было выяснено, что препарат № 7351 в дозе 2 мг/кг проявлял некоторый кратковременный лечебный противоритмический эффект. Увеличение дозы не давало положительного результата. Некоторое купирующее действие, очень кратковременное, по-видимому, имеет неспецифический характер.

Метамизил в дозе 2 мг/кг проявил некоторый кратковременный противоритмический эффект. Увеличение дозы также не дало противоритмического эффекта.

Фубромеган в различных дозах, начиная от 1 до 4 мг/кг, не оказывал ни защитного, ни лечебного действия.

Профилактическое действие коламина при строфантиновой аритмии проявлялось в дозе 50 мг/кг. Длительность эффекта составляла 25 ( $\pm 2$ ) мин. Лечебное действие проявлялось в дозе 70 мг/кг. Длительность эффекта—45 ( $\pm 3$ ) мин (рис. 1).

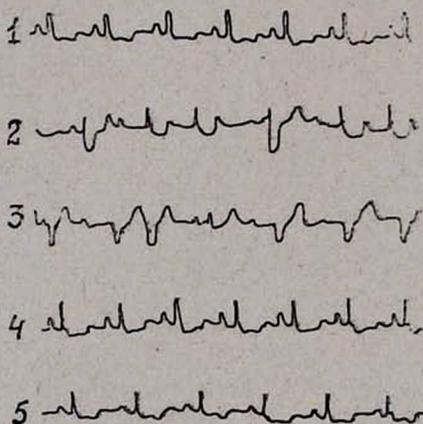


Рис. 1. Влияние коламина на строфантиновую аритмию, вызванную у морских свинок. 1. Нормальный синусовый ритм. 2. Строфантин «К» в дозе 500 мкг/кг. 3. Аритмия, вызванная строфантином через 6 мин. 4. Коламин в дозе 70 мг/кг (через 3 мин). 5. Противоритмический эффект через 30 мин после введения коламина.

Метилурацил проявлял кратковременный эффект в течение 5 ( $\pm 1$ ) мин в дозе 150 мг/кг. При повышении дозы метилурацила полного противоритмического действия не было обнаружено.

Пропранолол уже в дозе 0,2 мг/кг оказывал определенное защитное действие. Лечебное свойство пропранолола проявлялось в дозе 0,5 мг/кг. Длительность эффекта составляла 20 ( $\pm 3$  мин), (рис. 2).

Новокаинамид только в дозе 60 мг/кг проявил некоторое кратковременное лечебное действие. Профилактический эффект его не выражен.

Хинидин в дозе 2 мг/кг оказывал лечебное противоаритмическое действие. На ЭКГ наблюдалось урежение ритма уже при дозе 0,1—0,5 мг/кг.

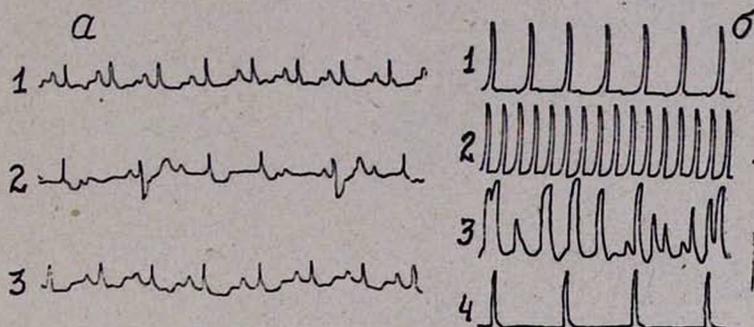


Рис. 2. а. Влияние пропранолола на строфантиную аритмию, вызванную у морских свинок. 1. Нормальный синусовый ритм. 2. Строфантин «К» в дозе 500 мкг/кг (запись через 5 мин). 3. Введение пропранолола в дозе 0,5 мг/кг—восстановление синусового ритма.

б. Противоаритмическое действие коламина на эксплантатах миокарда куриного эмбриона. 1. Нормальное сокращение. 2. Через 4 мин после введения строфантина в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл. 3. Через 8 мин. 4. Противоаритмическое действие коламина в концентрации  $5 \cdot 10^{-4}$  г/мл.

Нарушение ритма сокращения эксплантатов миокарда куриных эмбрионов вызывали строфантином «К» в концентрации  $5 \cdot 10^{-6}$  и  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Аритмия развивалась спустя 3—5 мин после введения строфантина с резким учащением сокращений. Нарушение ритма проявлялось в виде чередующихся волн с малой и постепенно возрастающей амплитудой. Затем наступала фаза покоя, после чего та же цикличность повторялась в течение получаса и более. Если в течение 15—20 мин препарат не оказывал лечебного действия, эта концентрация рассматривалась как неантиаритмическая.

Исследование препарата № 7351 и метамизила показало, что во всех изученных концентрациях они не обладают ни защитными, ни лечебными свойствами.

В культуре ткани фубромеган оказывал кратковременный купирующий эффект в концентрации  $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл, профилактическим свойством не обладал.

Защитный эффект коламина проявлялся в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл, а четкий купирующий эффект— $5 \cdot 10^{-4}$  г/мл. Длительность противоаритмического действия коламина составляла  $35 (\pm 2)$  мин (рис. 2б).

Метилурацил оказывал некоторый кратковременный противоаритмический эффект. Защитное действие проявлялось в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл, а купирующее— $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл. Надо отметить, что эффект метилурацила на данной модели и на целом животном, по-видимому, не-

специфичен и характер противоаритмического действия несколько иной, чем у коламина.

Новокаинамид в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл оказывал предохраняющее действие (очень кратковременное). Экспериментальные данные показали, что в различных концентрациях новокаинамид не проявлял лечебных свойств.

Хинидин в различных концентрациях, начиная с  $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл, вплоть до токсических, не оказывал профилактического противоаритмического действия. Противоаритмическое лечебное свойство проявлялось в концентрации  $2 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Однако и в данной, и в более высоких концентрациях купирующий эффект хинидина был кратковременный. Повышение концентрации хинидина до  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл приводило к полной остановке сокращений.

Все вышеприведенные данные суммированы в таблице.

Таблица

Влияние различных фармакологических веществ на аритмию, вызванную строфантином «К»

Модели аритмий		Исследуемые препараты							
		Препарат № 7351	Метамизил	Фубромеган	Коламин	Метилгурацил	Пропранолол	Новокаинамид	Хинидин
Морские свинки	мг/кг	2 (±)	2 (±)	—	50/70	150 (±)	0,2/0,5	60 (±)	2*
Эксплантаты миокарда	г/мл	—	—	$1 \cdot 10^{-8}$ (±)	$5 \cdot 10^{-4}$ (±)	$1 \cdot 10^{-4}$ (±)	—	—	$2 \cdot 10^{-5}$ * (±)

Обозначения: (±) неполное снятие, — отсутствие эффекта;

\* резкая брадикардия, замедление сокращений эксплантатов.

Из полученных данных очевидно, что препарат № 7351, метамизил, новокаинамид не оказывают никакого влияния на аритмию, вызванную строфантином на эксплантатах миокарда в культуре ткани. По-видимому, это можно объяснить особенностью их сутобо тканевых свойств. Так, например, препарат № 7351 значительно сильнее, чем метамизил, ингибирует активность мембранной транспортной АТФ-азы и понижает проницаемость биологических мембран [4]. Известно, что блокада транспортной системы, в частности мембранной АТФ-азы, может значительно нарушить транспорт ионов и изменить биоэлектрические параметры миокардиальных клеток. Этим механизмом, отчасти, можно объяснить одинаково слабый эффект препарата № 7351 и метамизила на модели строфантинной аритмии у морских свинок. Как известно, аритмия при передозировке сердечными гликозидами связана с глубокой или длительной инактивацией сульфгидрильных групп транспортной АТФ-азы мембран миокардиальных клеток [5—8], поэтому и дополни-

тельная блокада этой системы препаратом № 7351 или другим холинолитиком может усугубить течение аритмии. Некоторое непостоянное и неспецифическое действие изученных холинолитиков при строфантиновой аритмии на целом животном может быть обусловлено влиянием на центральные механизмы регуляции сердечного ритма и на атриовентрикулярное проведение импульсов. В культуре ткани эти точки приложения препаратов теряют свое значение. Эти факты должны внушать осторожность при применении нейротропных веществ подобного строения при аритмиях, вызванных передозировкой сердечными гликозидами.

Характер противоаритмического действия коламина и метилурацила значительно отличается от действия вышеописанных холинолитических средств. В отличие от всех изученных препаратов эти вещества определенно влияют на нарушенный ритм, вызванный интоксикацией строфантином. В этом отношении особенно перспективны результаты, полученные с коламином, который и на эксплантатах эмбрионального миокарда и на морских свинках оказывает мощный противоаритмический эффект. В дозе 50 мг/кг коламин полностью предупреждает развитие строфантиновой аритмии. Исходя из того, что порог токсического действия коламина наступает только после дозы 1 г/кг, очевидно, что диапазон терапевтического действия его довольно широк.

Специфический противоаритмический эффект коламина объясняется тем, что он освобождает сульфгидрильные группы в структуре белков [1, 2] и тем самым приводит к восстановлению активности тиоловых ферментов (в частности, транспортной АТФ-азы, сульфгидрильные группы которой инактивированы большими концентрациями сердечных гликозидов).

Чрезвычайно интересным оказался тот факт, что из всех изученных веществ пропранолол наиболее активен при строфантиновой аритмии у морских свинок уже в дозах 0,2—0,5 мг/кг, в то же время он оказался совершенно неэффективным при строфантиновой аритмии на эксплантатах эмбрионного миокарда.

## Выводы

1. Коламин и метилурацил проявили выраженную активность на моделях аритмии, вызванных интоксикацией сердечными гликозидами.
2. Препараты с центральными холинолитическими свойствами—метамизил, препарат № 7351, новокаионамид не обладают четкой противоаритмической активностью при строфантиновой аритмии.
3. Выраженные противоаритмические свойства пропранолола на целом животном не подтверждаются на эксплантатах эмбрионального миокарда.

Մ. Վ. ԼՎՈՎ, Ե. Գ. ԶԱՆՓՈԼԱԴՅԱՆ

ՏԱՐՔԵՐ ԶԱՐՄԱԿՈՂՈԳԻԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՅԻՆ  
ԳԼԻԿՈՋԻԿՆԵՐԻ ԻՆՏՈՔՍԻԿԱՑԻԱՑԻՑ ԱՌԱՋԱՑԱԾ ԱՌԻԹՄԻԱՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

## Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է տարբեր հակաառիթմիկ նյութերի ազդեցությունը ծովախոզուկների և սաղմնային սրտամկանի էքսպլանտատների ստրոֆանտինով առաջացրած առիթմիաների վրա: Հայտնաբերվել է, որ կոլամինը օժտված է արտահայտված հակաառիթմիկ ազդեցությամբ: Իոզինոլիտիկ նյութերը օժտված չեն ընդգծված հակաառիթմիկ ակտիվությամբ:  $\beta$ -ադրենոբլոկատոր պրոպրանոլոլը, որն ակտիվ է ամբողջական օրգանիզմի վրա, հյուսվածքային կուլյուրայի վրա ասացվեց ոչ էֆեկտիվ:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Барсегян Г. В. Автореферат докт. дисс. Ереван, 1965.
2. Камалян Г. В. Коламин и его биологическое значение. Ереван, 1960.
3. Львов М. В., Татинян Н. Г. Кровообращение АН Арм. ССР, 1970, 4, 3, стр. 9.
4. Самвелян В. М. Дисс. докт. Л., 1968.
5. Repke K., Portius H. L. Monatsber. Deutsch. Acad. Wiss. Berlin, 1963, 5, 3, 90.
6. Repke K., Portius H. L. Experientia, 1963, 19, 9, 452.
7. Skou J. C. Biochem. Biophys. Acta, 1960, 42, 1, 6.
8. Skou J. C. Biochem. Biophys. Acta, 1962, 58, 2, 314.