

УДК 615.31+615.22

О. С. НОРАВЯН, О. М. АВАКЯН

ДЕЙСТВИЕ ПРАКТОЛОЛА И ПРОПРАНОЛОЛА НА ЭФФЕКТЫ ИЗАДРИНА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Изучалось действие практолола и пропранолола (5 мг/кг. внутривенно) на эффекты изадрина (0,5 мкг/кг внутривенно) у лабораторных животных. Установлено, что при одинаковых условиях эксперимента β -адреноблокирующее действие практолола и пропранолола у крыс быстро проходит, в то время как у кошек и собак оно сохраняется долго. Таким образом, в опытах на крысах можно судить не только о силе, но и длительности действия β -адреноблокаторов.

Ранее нами было показано, что в одних и тех же условиях эксперимента у крыс положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина по своей абсолютной величине довольно близки к эффектам, наблюдаемым у крупных лабораторных животных [1].

Задачей настоящей работы является выяснение особенностей действия β -адреноблокаторов практолола и пропранолола на сдвиги со стороны сердцебиений и артериального давления лабораторных животных, вызванные изадринном.

Методика

Опыты проводились по ранее описанной методике [1] на 70 крысах (250—300 г), 14 кроликах (2—2,5 кг), 18 кошках (2—2,5 кг) и 10 собаках (8—16 кг). Регистрировали артериальное давление в сонной артерии и частоту сердцебиений (по ЭКГ I-ое отведение). Все препараты вводили в бедренную вену: изадрин в дозе 0,5 мкг/кг, β -адреноблокаторы в дозах 0,2; 1 и 5 мг/кг.

Использованные препараты: изадрин кристаллический—производства Харьковского химфармзавода, обиздан (пропранолол)—фирмы Изис (ГДР), практолол (эралдин)—фирмы АйСиАй (Англия).

Результаты

1. Действие препаратов на частоту сердцебиений и артериальное давление лабораторных животных.

В опытах на крысах после введения пропранолола в дозах 0,2 и 1 мг/кг наступает одинаковое уменьшение (на 18%) частоты сердцебиений, которое по ходу опыта становится более выраженным и на 60-й минуте доходит до 27%. При дозе 5 мг/кг пропранолол уже в первые минуты после введения вызывает значительное уре-

жение сердечных сокращений, которое держится до конца опыта (табл. 1). Практилол по действию на частоту сердечбиений крыс в дозе 0,2 мг/кг не отличается от пропранолола, но в дозе 1 и, особенно, 5 мг/кг достоверно уступает ему.

Отрицательное хронотропное влияние пропранолола и практолола проявляется также в опытах на кроликах, кошках и собаках. Интересно, что если у кроликов, особенно в первые минуты после введения, оба препарата проявляют почти одинаковую активность, то у собак и крыс их действие существенно отличается: практолол уступает пропранололу (табл. 1).

Таблица 1

Действие β -адреноблокаторов в дозе 5 мг/кг на частоту сердечбиений лабораторных животных

Животное	Препарат	Количество животных	Частота сердечбиений к исходной частоте (в %)		
			на 2-й мин.	на 20-й мин.	на 60-й мин.
Крысы	пропранолол	21	70,3 (66,9÷73,7)	71,1 (66,7÷75,5)	91,6 (66,1÷77,1)
	практилол	15	88,4 (82,6÷94,2)	88,6 (81,3÷95,9)	90,8 (83,9÷97,7)
Кролики	пропранолол	7	78,1 (74,6÷81,6)	67,8 (62,9÷72,7)	64,9 (60,4÷69,4)
	практилол	7	78,3 (75,4÷81,2)	72,1 (68,0÷76,2)	71,8 (68,4÷75,2)
Кошки	пропранолол	9	76,2 (70,0÷82,4)	69,3 (63,5÷75,1)	72,0 (65,1÷78,9)
	практилол	9	83,94 (79,04÷88,84)	74,5 (68,7÷80,3)	68,9 (60,1÷77,7)
Собаки	пропранолол	5	70,04 (60,88÷79,2)	63,4 (53,4÷73,4)	65,92 (42,22÷89,62)
	практилол	5	87,12 (76,0÷98,24)	83,3 (70,3÷96,3)	85,5 (74,5÷96,5)

Пропранолол в дозе 0,2 мг/кг не влияет, а в дозе 1 мг/кг вызывает не выраженное, но длительное понижение артериального давления крысы. Последующее увеличение дозы препарата (5 мг/кг) приводит к значительному понижению артериального давления, которое до конца опыта не доходит до исходной величины (рис. 1). Практилол в дозе 0,2 мг/кг вызывает слабое, но длительное понижение артериального давления крысы. Однако в дозах 1 и 5 мг/кг препарат не проявляет четкого гипотензивного действия. У кроликов, кошек и собак практолол в дозе 5 мг/кг также не оказывает четкого гипотензивного действия. В отличие от практолола пропранолол в первые минуты после введения вызывает значительное понижение артериального давления, которое в последующем у собак имеет тенденцию к восстановлению, у кроликов доходит до нормы, а у кошек становится достоверно выше исходной величины (рис. 1).

2. Действие препаратов на положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина.

Как видно из табл. 2, в опытах на крысах пропранолол в дозах 0,2 и 1 мг/кг вначале уменьшает положительный хронотропный эффект изадрина почти на 50%, однако вскоре это действие проходит, и на 60-й минуте наблюдается даже усиление хронотропного эффекта изадрина. Пропранолол на 2-й минуте после введения в дозе 5 мг/кг

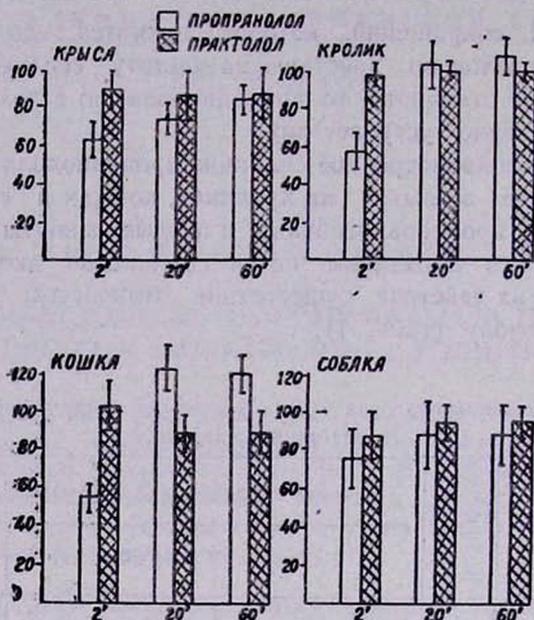


Рис. 1. Влияние β -адреноблокаторов в дозе 5 мг/кг на артериальное давление наркотизированных крыс, кроликов, кошек и собак. По вертикальной оси—артериальное давление в % к исходному давлению; по горизонтальной оси—эффекты, регистрируемые через 2, 20 и 60 мин. после внутривенного введения практолола и пропранолола.

Таблица 2

Действие пропранолола и практолола на эффекты изадрина у крыс

Препарат	Доза в мг/кг	Количество животных	Положительный хронотропный эффект изадрина в %, к контролю		
			на 2-й мин.	на 20-й мин.	на 60-й мин.
Пропранолол	0,2	4	51,8 (28,6 ÷ 75,0)	95,0 (53,0 ÷ 137,0)	138,0 (88,0 ÷ 188,0)
	1	8	51,3 (33,7 ÷ 68,9)	149,4 (118,6 ÷ 180,2)	164,8 (125,0 ÷ 204,6)
Практолол	0,2	7	76,11 (55,0 ÷ 97,22)	138,98 (70,58 ÷ 207,38)	134,8 (70,4 ÷ 199,2)
	1	9	42,6 (32,9 ÷ 52,3)	91,5 (78,9 ÷ 104,1)	73,4 (42,9 ÷ 103,9)

Депрессорный эффект изадрина в %, к контролю

Пропранолол	0,2	4	52,0 (38,0 ÷ 66,0)	36,5 (-3,2 ÷ 76,2)	49,5 (21,0 ÷ 78,0)
	1	10	3,6 (-10,2 ÷ 17,4)	6,7 (-8,8 ÷ 22,2)	10,8 (-5,8 ÷ 27,4)
Практолол	0,2	7	58,3 (45,1 ÷ 71,5)	58,9 (44,2 ÷ 73,6)	63,9 (40,4 ÷ 87,4)
	1	9	68,2 (55,2 ÷ 81,2)	57,8 (51,4 ÷ 64,2)	58,9 (40,4 ÷ 77,4)

вызывает почти полное снятие положительного хронотропного эффекта изадрина, который постепенно восстанавливается и на 60-й минуте доходит до 60% (рис. 2). Практилол в дозе 0,2 мг/кг, подобно пропранололу, оказывает двухфазное действие: вначале уменьшает, а потом усиливает хронотропный эффект изадрина. В дозе 1 мг/кг

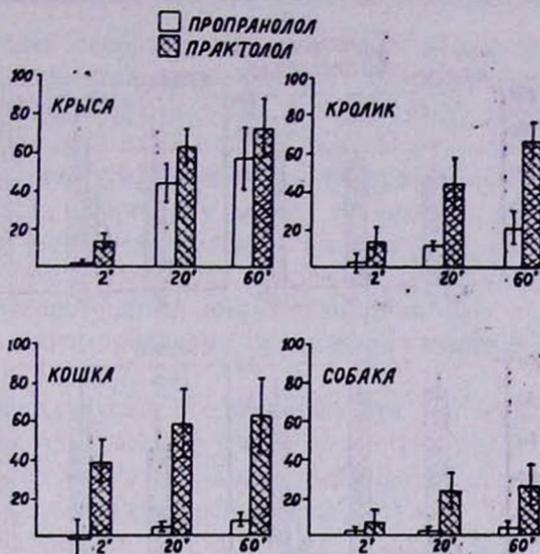


Рис. 2. Влияние β -адреноблокаторов в дозе 5 мг/кг на положительный хронотропный эффект изадрина у наркотизированных крыс, кроликов, кошек и собак. По вертикальной оси—положительный хронотропный эффект изадрина в % к контролю; по горизонтальной оси—эффекты, регистрируемые через 2, 20 и 60 мин. после внутривенного введения практолола и пропранолола.

практолол проявляет значительное блокирующее влияние на положительный хронотропный эффект изадрина, который постепенно проходит (табл. 2). Пятикратное увеличение дозы практолола приводит к значительному усилению его блокирующего действия на положительный хронотропный эффект изадрина (рис. 2). Как видно из рис. 2, пропранолол на 2-й минуте после введения в дозе 5 мг/кг сильно подавляет положительный хронотропный эффект изадрина не только у крыс, но и у кошек, кроликов и собак. Это β -адреноблокирующее влияние пропранолола наиболее устойчиво у собак, меньше—у кошек, еще меньше—у кроликов и, особенно, у крыс.

Введение практолола в дозе 5 мг/кг приводит к сильному угнетению положительного хронотропного эффекта изадрина у собаки, кролика и крысы и относительно слабому, у кошки. Подобно пропранололу действие практолола наиболее устойчиво у собаки, но в отличие от пропранолола у остальных трех видов животных блокирующее действие практолола проходит примерно с одинаковой скоростью.

В опытах на крысах под действием пропранолола в дозах 0,2 и 1 мг/кг наступает уменьшение депрессорного эффекта изадрина на 50 и 90—95% соответственно (табл. 2). При увеличении дозы пропранолола (5 мг/кг) происходит стойкое извращение депрессорного эффекта изадрина (рис. 3). Практилол в дозе 0,2 мг/кг вызывает уменьшение депрессорного эффекта изадрина примерно на 40% (табл. 2). Последующее повышение дозы практолола (1 и 5 мг/кг)

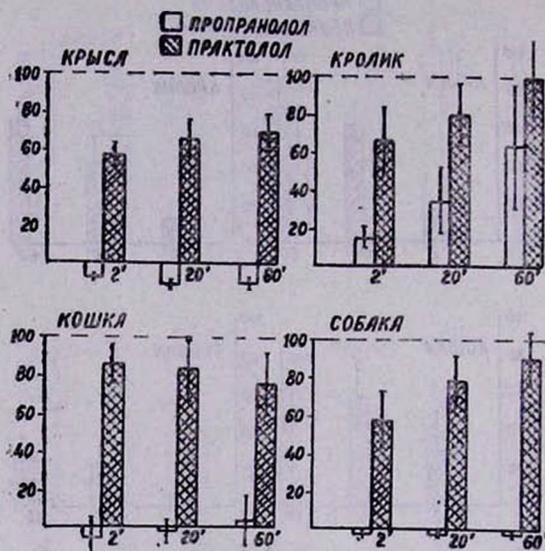


Рис. 3. Влияние β -адреноблокаторов в дозе 5 мг/кг на депрессорный эффект изадрина у наркотизированных крыс, кроликов, кошек и собак. По вертикальной оси—депрессорный эффект изадрина в % к контролю; по горизонтальной оси—эффекты, регистрируемые через 2, 20 и 60 мин. после внутривенного введения практолола и пропранолола.

не приводит к усилению его блокирующих свойств (табл. 2 и рис. 3). Как видно из рис. 3, пропранолол в дозе 5 мг/кг у кошек и собак вызывает устойчивое угнетение депрессорного эффекта изадрина. В опытах на кроликах блокирующее действие пропранолола выражено значительно слабее. Практиолол у всех видов лабораторных животных оказывает слабое блокирующее влияние на депрессорный эффект изадрина.

Обсуждение

В настоящее время является общепринятым представление о том, что повышение частоты сердечбиений, вызванное изадринном, обусловлено его возбуждающим действием на β -адренорецепторы сердца [4, 7, 13, 16], а понижение артериального давления—действием на β -адренорецепторы сосудов [2, 4, 13, 16]. Пропранолол сильно угнетает оба эффекта [7, 15, 16], а практолол блокирует положительный хронотропный эффект без существенного действия на депрессорный эффект изадрина [8, 9, 16]. Таким образом, практолол рассматривается как избирательный антагонист β_1 -адренорецепторов сердца, а пропранолол—как препарат, одинаково хорошо блокирующий β_1 -адренорецепторы сердца и β_2 -адренорецепторы сосудов [10, 12]. Следует отметить, что сведения о сравнительном действии пропранолола и практолола на положительный хронотропный и депрессорный эффекты иза-

дрина у различных лабораторных животных немногочисленны. При этом условия проведенных экспериментов (наркоз, дозы и пути введения изадрина и β -адреноблокаторов и т. д.) были неодинаковыми [7, 9, 13, 16]. Полученные нами данные позволяют пополнить этот пробел. Установлено, что у крыс действие β -адреноблокаторов значительно отличается от их действия у других лабораторных животных. Так, в наших опытах на крысах практолол и пропранолол в малых дозах (0,2 и 1 мг/кг) проявляют лишь умеренное блокирующее действие на положительный хронотропный эффект изадрина. Оба препарата в этих дозах у кошек и собак проявляют более выраженную β -адреноблокирующую активность [4, 5, 7, 13].

При одинаковых условиях эксперимента на крысах, кроликах, кошках и собаках пропранолол в первые минуты после введения в дозе 5 мг/кг вызывает почти одинаково выраженное угнетение β_1 -адренорецепторов сердца и β_2 -адренорецепторов сосудов. Однако у крыс это действие быстро проходит, в то время как у кошек и собак оно, согласно нашим и литературным данным [6, 17], сохраняется долго. Аналогичным образом в первые минуты после введения практолола крысам и собакам развивается близкое блокирующее действие на положительный хронотропный эффект изадрина. Однако у собак действие практолола держится дольше, чем у крыс. Мы не располагаем данными, позволяющими объяснить причины кратковременности действия практолола и пропранолола на β_1 -адренорецепторы сердца крысы. Однако эта особенность свидетельствует о бесспорном преимуществе применения крыс по сравнению с кошками и собаками в качестве тест-объекта для скрининга β -адреноблокаторов: в опытах на крысах можно судить не только о силе, но и длительности действия β -адреноблокаторов.

Таким образом, крысы являются животными, более устойчивыми к блокирующему действию β -адреноблокаторов. Следовательно, если испытуемый препарат будет вызывать заметное угнетение положительного хронотропного эффекта изадрина у крыс, то, согласно приведенным в этой работе данным, его действие у животных, стоящих на более высоких уровнях филогенетического развития, проявится сильнее. Интересно, что по многим другим показателям β -адреноблокирующего действия (действие пропранолола и практолола на депрессорный эффект изадрина, на исходную частоту сердечбиений и артериальное давление) у крысы и собаки наблюдается значительный параллелизм.

Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ՊՐԱԿՏՈՒՈՒԻ ԵՎ ՊՐՈՊՐԱՆՈՒԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼԱՐՈՐԱՏՈՐ
ԿԵՆԴՐԱՆԻՆԵՐԻ ՄՈՏ ԻԶԱԴՐԻՆԻ ԱՌԱՋԱՑՐԱԾ ԷՖԵԿՏՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Լաբորատոր կենդանիների մոտ ուսումնասիրվել է պրակտոլի և պրոպրանոլոլի ազդեցությունը փզադրինի դրական խրոնոտրոպ և դեպրեսսոր էֆեկտների վրա:

Ցույց է տրվել, որ փորձի միևնույն պայմաններում, պրակտոլի և պրոպրանոլոլի β -ադրենոլիտիկ ազդեցությունը առնետների մոտ կարճատև է, մինչդեռ կատոնների և շների մոտ այն պահպանվում է բավականին երկար ժամանակ: Այսպիսով, առնետների վրա դրված փորձերում, հեշտությամբ կարելի է դատել β -ադրենոլիտիկատորների ոչ միայն ուժի, այլև ազդեցության տևողության մասին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М., Норавян О. С. Бюл. журнал Армении, т. 29, 1, стр. 41.
2. Горюдинская В. Я., Симон Ц. Б. Фармакол. и токсикол., 1972, 35, 1, 29.
3. Amend J. F. and Hoff H. E. Arch. int. Pharmacodyn., 1971, 189, 1, 40.
4. Barret A. M. and Carter J. Br. J. Pharmac., 1970, 40, 3, 378.
5. Baum T., Rowles G., Shropehire A. T. and Gluckman J. J. Pharm. Esp. Ther., 1971, 176, 2, 339.
6. Benfey B. G., Greff K. and Heed E. Br. J. Pharmac., 1967, 30, 1, 23.
7. Black J. W., Duncan A. M. and Shanks R. G. Br. J. Pharmac. Chemother., 1965, 25, 3, 577.
8. Debreczeni L. and Fenyvesi T. Br. J. Pharmac., 1971, 41, 2, 171.
9. Dunlop D. and Shanks R. G. Br. J. Pharmac., 1968, 32, 1, 201.
10. Farmer J. B., Levy G. P. J. Pharm. Pharmacol., 1970, 22, 2, 145.
11. Fitzgerald J. D. and O'Donnell S. R. Br. J. Pharmac., 1972, 45, 2, 207.
12. Lefkowitz R. J. Circulation, 1974, 49, 5, 783.
13. Shanks R. G. Br. J. Pharmac. Chemother., 1966, 26, 2, 322.
14. Shanks R. G. Br. J. Pharmac. Chemother., 1967, 29, 2, 204.
15. Stanton H. C., Kirchgessner T. and Parmenter K. J. Pharm. Exp. Ther., 1965, 149, 2, 174.
16. Stanton H. C. Arch. int. pharmacodyn., 1972, 196, 2, 246.
17. Yamamoto J. and Sekiya A. Arch. int. Pharmacodyn., 1969, 2, 372.