

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИГОКСИНА В РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Проведено электрокардиографическое исследование на кроликах, получивших дигоксин внутривенно, перорально и ректально на фоне контрольных животных. Установлено, что дигоксин оказывает выраженное отрицательное хронотропное действие на сердце интактных кроликов во всех изучаемых лекарственных формах, однако скорость наступления и степень выраженности эффекта зависят от пути введения препарата. Суппозитории с дигоксином, не уступая таблеткам по специфическому действию, оказывают менее выраженный токсический эффект, что определяет преимущества и клиническую ценность нового лекарственного средства.

Результатами фармакологических исследований и клинических испытаний выявлено более мягкое действие сердечных гликозидов при их ректальном назначении [1, 2]. В то же время ассортимент лекарственных форм дигоксина ограничен. В связи с изложенным представляется актуальным создание и исследование суппозиториев с этим препаратом.

Для оценки специфического действия дигоксина изучали такие электрофизиологические параметры, как длительность периода изгнания крови из левого желудочка, продолжительность общей электро-механической систолы, снижение зубца Т и уменьшение длительности интервала QT на ЭКГ [4, 5]. Установлена корреляция между относительным уменьшением частоты сокращения желудочков (отрицательный хронотропный эффект) и концентрацией препарата [4].

Материал и методы

Электрокардиографические исследования проводили на 10 контрольных и 10 опытных интактных половозрелых кроликах обоего пола массой 2,5—3,0 кг породы Шиншилла, содержащихся в одинаковых условиях.

Дигоксин в дозе 0,042 мг/кг массы вводили животным в различных лекарственных формах: в виде ампулированного раствора в ушную вену, в виде части таблетки производства опытного завода ХНИХФИ, в суппозиториях с препаратом, полученным с того же завода. Суппозитории готовили способом выливания на полиэтиленоксидной основе, препарат вводили по типу суспензии в виде тритурации с лактозой (1:100).

Запись ЭКГ проводили на одноканальном электрокардиографе с чернильно-тепловой записью (ЭКПСЧТ—4, модель 06) при скорости движения ленты 50 мм/сек. Использовали игольчатые электроды, которые вводили под кожу дорзальной стороны дистальных отделов конечностей. ЭКГ регистрировали в 6 стандартных отведениях (I, II, III, aVR, aVL и aVF) до введения препарата и через 1, 2, 4, 6, 9 и 24 часа после введения.

Изучали изменение ширины зубца Р, комплекса QRS, длительности интервалов PQ, QT, RR, амплитуды зубцов R, S и Т, частоты сердечных сокращений и систолического показателя.

Результаты и обсуждение

При сравнительном исследовании показателей биоэлектрической активности миокарда кроликов опытных групп, получивших дигоксин, на фоне физиологических суточных кривых контрольных животных выявлены характерные для действия сердечных гликозидов изменения длительности интервала RR, частоты сердечных сокращений и амплитуды зубца Т во II отведении (табл. 1).

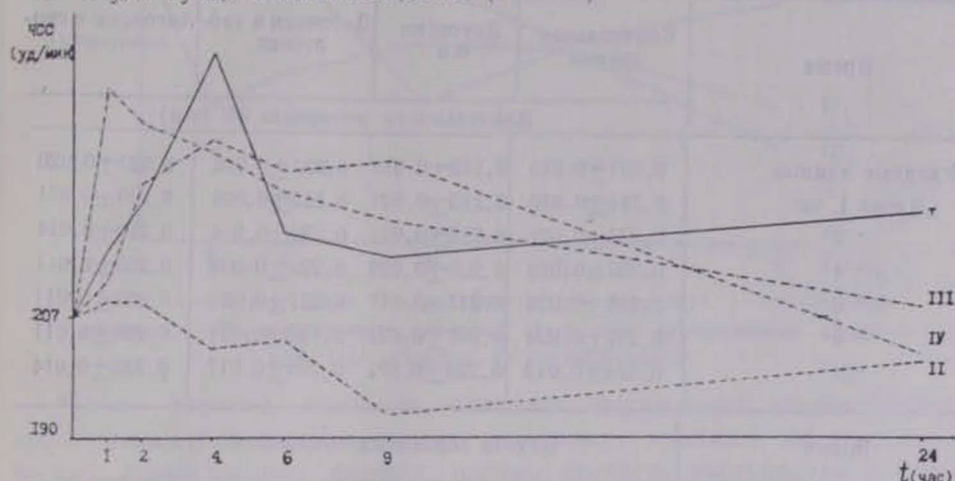


Рис. 1. Суточная динамика частоты сердечных сокращений в разных группах животных. I—контрольная группа, II—IV—получавшие дигоксин: II—в виде инъекций, III—в таблетках, IV—в суппозиториях.

Относительное увеличение интервала RR и, соответственно, уменьшение показателя частоты сердечных сокращений на фоне контрольной суточной кривой (рис. 1) свидетельствуют о проявлении отрицательного хронотропного действия препарата во всех лекарственных формах (для удобства сравнения все кривые наложены друг на друга и за точку отсчета принята точка, соответствующая начальной частоте сердечных сокращений в контрольной группе—207 уд/мин).

В то же время полученные результаты свидетельствуют, что скорость наступления и степень выраженности специфического эффекта дигоксина в значительной степени определяются лекарственной формой и путем введения препарата в организм. Так, после внутривенной инъекции гликозида относительное урежение сердечного ритма отмечено уже через час и значительно более выражено. При введении препарата перорально и ректально относительное снижение частоты сердечных сокращений зафиксировано через 4 часа и менее выражено, чем после внутривенной инъекции. Аналогичный по характеру эффект гликозида в суппозиториях не уступает действию препарата в таблетках.

Влияние лекарственной формы отмечено также при анализе величины амплитуды зубца Т во II отведении. Уплощение зубца Т

(рис. 2) выявлено через час после инъекции препарата, через 4 часа после приема его перорально и через 6 часов после ректального введения. Незначительное уменьшение величины этого показателя, отмеченное у животных, получивших гликозид в суппозиториях, на фоне выраженного эффекта у кроликов, получивших препарат внутривенно и в таблетках, наглядно свидетельствует о более мягком действии дигоксина при ректальном пути введения по сравнению с двумя другими.

Динамика ЭКГ-показателей у животных контрольной группы и получивших дигоксин в различных лекарственных формах

Время	Контрольная группа	Дигоксин в/в	Дигоксин в таб-летках	Дигоксин в суппозиториях
Длительность интервала RR (сек)				
Исходные данные	0,293±0,013	0,213±0,013	0,233±0,004	0,225±0,020
Через 1 час	0,281±0,010	0,213±0,021	0,213±0,009	0,220±0,021
" 2"	0,277±0,021	0,213±0,021	0,230±0,014	0,210±0,014
" 4"	0,252±0,012	0,220±0,029	0,220±0,008	0,205±0,011
" 6"	0,285±0,024	0,217±0,017	0,227±0,021	0,208±0,011
" 9"	0,287±0,024	0,297±0,021	0,230±0,021	0,208±0,011
"24"	0,274±0,013	0,223±0,021	0,240±0,017	0,230±0,014
Время	Частота сердечных сокращений (уд/мин)			
Исходные данные	207±10	282±16	257±5 *	274±24
Через 1 час	217±7	284±28	282±11	275±25
" 2"	223±10	284±28	277±5	289±20
" 4"	244±12	278±36	273±10	295±17
" 6"	219±17	279±20	268±23	291±15
" 9"	216±19	268±24	263±23	292±17
"24"	222±11	274±21	251±18	263±17
Время	Амплитуда зубца Т (мм)			
Исходные данные	1,62±0,20	2,83±0,42	2,83±0,42	1,87±0,28
Через 1 час	1,80±0,22	2,00±0,42	2,67±0,21	1,83±0,42
" 2"	1,72±0,20	2,17±0,20	2,83±0,21	1,87±0,28
" 4"	1,55±0,16	2,33±0,42	2,00±0	1,75±0,70
" 6"	0,55±0,16	2,33±0,21	2,33±0,84	1,37±0,28
" 9"	1,50±0,20	2,00±0,34	1,75±0,21	1,62±0,42
"24"	1,50±0,26	2,33±0,83	1,83±0,21	2,12±0,42

Полученные результаты коррелируют с опубликованными данными о действии суппозиториев с другими сердечными гликозидами. Менее выраженное уплощение зубца Т при ректальном введении препаратов объяснено авторами снижением их токсического влияния на

сердечную мышцу при данном пути введения. Клинические исследования подтвердили более мягкое действие сердечных гликозидов в суппозиториях, выражающееся в существенном улучшении самочувствия больных [1, 2].

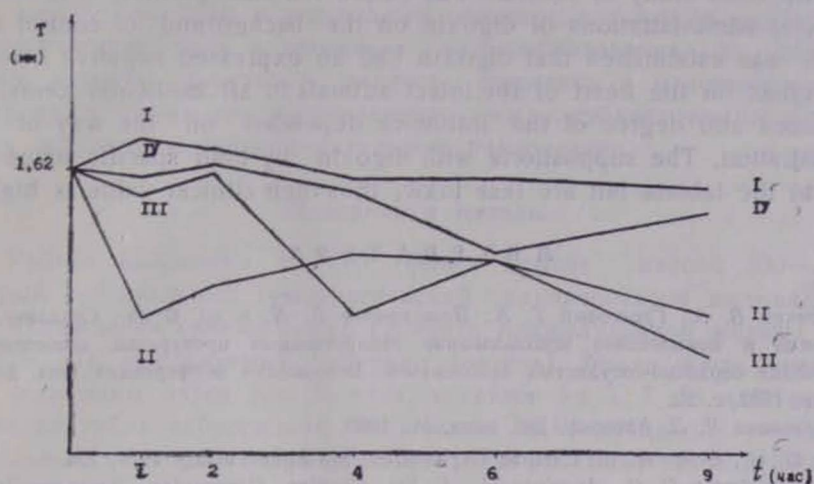


Рис. 2. Амплитуда зубца Т в разных группах животных. I—контрольная группа, II—IV—получившие дигоксин: II—в виде внутривенных инъекций, III—таблеток, IV—суппозиториев.

Таким образом, дигоксин оказывает выраженное отрицательное хронотропное действие на сердце интактных кроликов во всех изученных лекарственных формах, однако скорость наступления и степень выраженности эффекта зависят от пути введения препарата.

Разработанные суппозитории с дигоксином, не уступая таблеткам по специфическому действию, оказывают менее выраженный токсический эффект, что определяет преимущества и клиническую ценность нового лекарственного средства.

Кафедра клинической фармакологии, фармакогнозии и ботаники,
Кафедра технологии лекарств, ЕрМИ

Поступила 16/1 1989 г.

Н. Ф. БОРОЗАН, Т. А. ЧУДОВА, В. В. БОГОСЛОВ

ԴԻԳՈՔՍԻՆԻ ՍՊԵՑԻՖԻԿ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԱՐԲԵՐ ԴԵՂԱԶԵՎԵՐՈՒՄ

Տարբեր ղեղաձևերում դիգոքսին ստացած ճագարների էլեկտրասրտագրական ուսումնասիրության հիման վրա հաստատված է, որ գլիկոզիդով սուպպոզիտորիաները չզիջելով լայն կիրառություն ունեցող ղեղաճարերին բացառական քրոնոտրոպ ազդեցության արտահայտման աստիճանով, ունեն նշանակալիորեն փոքր թունավոր ազդեցություն:

R. G. BOROYAN, I. A. GHAZARIAN, M. S. ROSTOMIAN
THE COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE SPECIFIC EFFECT OF
DIGOXIN IN DIFFERENT MEDICINAL FORMS

The ECG study of rabbitis was conducted after peroral, intravenous and rectal administrations of digoxin on the background of control animals. It was established that digoxin had an expressed negative chronotropic effect on the heart of the intact animals in all medicinal forms, but the speed and degree of the influence depended on the way of the administration. The suppositories with digoxin by their specific action are equal to the tablets but are less toxic, thus their clinical value is higher.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин В. А., Грошовый Т. А., Пешехонова Л. Л. и др. В кн.: Создание, исследование и комплексное использование лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Всесоюзная конференция (тез. докл.). Тбилиси, 1982, с. 22.
2. Пешехонова Л. Л. Автореф. дис. канд. М., 1980.
3. Belz G. G., Erbel R. In: Cardiac Glycosides. Springer-Verlag, 1978, 254.
4. Grahame-Smith D. G., Aronson J. K. In: Cardiac Glycosides. Springer-Verlag, 1978, 242.
5. Hoeschen R., Guddy T. Amer. J. Cardiol., 1975, 35, 469.

УДК 616.37—002:616.36:599.323

Э. З. АРУСТАМЯН

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Изучена активность глутаматдегидрогеназы в реакциях окислительного дезаминирования глутаминовой и восстановительного аминирования α -кетоглutarовой кислот в митохондриальной, микросомальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс в норме и при экспериментальном панкреатите. Показано, что при данной патологии происходит снижение активности глутаматдегидрогеназы в митохондриальной фракции клеток печени, а также имеет место передислокация активности фермента между субклеточными фракциями.

Глутаматдегидрогеназа (ГДГ; КФ 1.4.1.3.) относится к группе органоспецифических ферментов печени. Она хорошо изучена у человека и лабораторных животных не только в норме, но и при различных формах поражения печени—вирусном и токсическом гепатитах [6, 7], циррозе печени [5], желчевыводящих путей [3, 4]. Причем повышение активности фермента в крови некоторыми исследователями [6] предлагается в качестве дифференциально-диагностического теста различного генеза поражения печени. Учитывая анатомическую и физиологическую связь поджелудочной железы и печени, можно ожидать, что воспалительно-деструктивные поражения поджелудочной железы, в первую очередь, должны отразиться на деятельности печени. Изучение различных параметров углеводного, белкового, жира-липидного обмена печени, а также его энергетического режима показало