

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТАГОНИСТОВ Ca^{2+} НА КОРОНАРНЫЕ СОСУДЫ И МИОКАРД

Ионы Ca^{2+} , как известно, играют определяющую роль в процессах электрохимического сопряжения сосудов миокарда и гладких мышц, в формировании потенциалов действия и регуляции спонтанной периодической активности специализированных клеток сердечной мышцы. Однако избыточное накопление ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах может вести к развитию нарушения функции сердца.

В связи с этим в клинической практике для лечения некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы все большее применение находят препараты, ингибирующие трансмембранный ток Ca^{2+} и известные как антагонисты кальция, — нифедипин (коринфар, адалат, кордипин), верапамил (изоптин, финаптин), фендилин (сензит), дилтеазем и т. д. [1, 2, 4, 6, 14].

В экспериментах на животных в результате применения микроэлектродной техники, регистрации электрограммы пучка Гиса, реперфузии миокарда выявлены существенные отличия электрофизиологических и антиаритмических свойств разных антагонистов Ca^{2+} [10, 12, 15]. При использовании радиоактивно меченого нитрендипина или нимодипина (препараты из группы нифедипина) было отмечено их тормозящее влияние на высокоаффинные специфические связи в микросомах, сарколемме миофибрилл и коронарной артерии, тогда как изоптин только частично ингибировал эти связи, а дилтеазем оказывал на них стимулирующий эффект [7, 8, 13].

Все это позволило считать, что указанные антагонисты Ca^{2+} различаются характером и механизмом действия на клеточную мембрану миоцитов. Однако в литературе вопрос о фармакологических особенностях влияния антагонистов Ca^{2+} на гемодинамику слабо освещен. В единичных исследованиях гемодинамических эффектов антагонистов Ca^{2+} в эксперименте на животных показаны различия способности увеличивать коронарный кровоток, перераспределять миокардиальный кровоток и понижать сократимость полосок миокарда [13, 19]. В то же время отсутствуют данные о непосредственном влиянии коринфара, изоптина и сензита на функцию артериальных и венных сосудов сердца, силу и частоту сердечных сокращений, потребление кислорода миокардом. Сравнительная оценка этих показателей, определяющих механизм антиангинального действия указанных веществ, может способствовать уточнению особенностей формирования лечебного эффекта исследуемых препаратов.

Цель настоящего исследования — получение сравнительной характеристики влияния антагонистов Ca^{2+} (коринфара, изоптина и сензита) на резистивную и емкостную функции коронарных сосудов, хронотропную и инотропную функции сердца, потребление миокардом кислорода.

Методика

Опыты проводили на сердце кошки (44 животных), коронарные сосуды которого перфузировали кровью кошки-донора через аортальную канюлю с помощью насоса постоянной производительности [5].

Об изменении сопротивления кровотоку в коронарных артериях судили по сдвигам в них перфузионного давления (ПД). Для регистрации изменений емкости коронарного русла использовали принцип аккумулятографии, предусматривающий измерение венозного оттока (ВО) из органа при перфузии его сосудистого русла в режиме постоянного расхода. Оттекающую кровь отводили в измерительную систему через вставленные в левый и правый желудочки полиэтиленовые катетеры с боковыми отверстиями. Концы катетеров располагали на 4—5 см ниже уровня сердца, что позволило избежать меха-

ническую задержку крови в полостях сердца. Систолическое изометрическое напряжение миокарда (СИМ) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали изометрическим тензодатчиком, подшиваемым к передней стенке левого желудочка. С помощью двух стеклянных проточных кювет с укрепленными на них датчиками оксигеографа (036 М) и аналоговой вычислительной машины (МН-7) определяли артериальную разницу содержания O_2 в коронарной крови (A/V_{O_2}), по которой судили об изменениях потребления O_2 миокардом. Запись изучаемых параметров производили на чернилопишущем приборе Н-327/5.

Антагонисты Ca^{2+} — коринфар (0,1; 1 и 10 мкг, 15 опытов), изоптин (1; 10 и 100 мкг, 12 опытов) и сензит (10; 100 и 1000 мкг, 17 опытов) — вводили одновременно в приводящую магистраль перфузионного насоса в 0,1 мл физиологического раствора (меньшие дозы препаратов не оказывали, как правило, влияния на изучаемые параметры). В опытах использовали раствор изоптина (фирма «Лек», СФРЮ), раствор коринфара (фирма «Гермед», ГДР) и сензита (фирма «Гедион Рихтер», ВНР). Последние два готовили из субстанции, которую растворяли в 15 %-ном растворе этилового спирта. Раствор коринфара готовили в темной комнате непосредственно перед введением. Полученные данные обрабатывали статистически с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Коринфар во всех примененных дозах вызывал достоверное снижение перфузионного давления в коронарных сосудах, т. е. оказывал коронародилататорный эффект (табл. 1, рис. 1, А). Снижение сопротивления в коронарных сосудах после коринфара в дозе 1 мкг было достоверно больше, чем при дозе 0,1 мкг ($P < 0,02$), но несколько меньше, чем при дозе 10 мкг ($P > 0,1$). Значение снижения перфузионного давления в коронарных сосудах существенно отличалось в различных опытах после введения каждой из указанных доз препарата. Так, после введения коринфара в дозе 0,1 мкг снижение перфузионного давления составило от 6 (в двух из 15 опытов) до —34,6 %; после 1 мкг — от —4,2 до —46,6 % и после 10 мкг — от —8,5 до —66,9 %. Причем, если после введения 1 мкг коринфара во всех опытах наблюдалось увеличение коронародилатации по сравнению с реакцией на 0,1 мкг, то после применения его в дозе 10 мкг в трех опытах из 15 значение снижения перфузионного давления не отличалось от такового в реакции на введение 1 мкг.

Латентный период изменения перфузионного давления при введении нарастающих доз коринфара практически был одинаков. Время же достижения максимума (от конца латентного периода до максимума реакции) и длительность реакции при этом возрастали; различие между изменением показателей на I и II дозы достоверны (табл. 2).

Под влиянием коринфара наблюдалось различное изменение характера и объема оттока венозной крови из коронарного русла (см. табл. 1, рис. 1, Б). В семи опытах из 15 препарат не оказал эффекта. В трех других опытах зарегистрировано некоторое снижение оттока (в мл) на $-0,25 \pm 0,07$ ($P > 0,05$), $-0,30 \pm 0,058$ ($P < 0,05$) и $-0,883 \pm 0,22$ ($P > 0,05$) соответственно для доз 0,1; 1 и 10 мкг и в пяти опытах наблюдалось (в мл) его увеличение: после дозы 0,1 мкг — на $0,36 \pm 0,152$, 10 мкг — на $0,74 \pm 0,443$ и 10 мкг — на $0,433 \pm 0,18$ ($P > 0,05$). В среднем по данным всех опытов отклонение значений венозного оттока при внутрикоронарном введении коринфара было невелико (рис. 1, Б). При анализе полученного материала обращено внимание на то, что снижение венозного оттока наблюдалось, как правило, в опытах с низким исходным перфузионным давлением. Начало изменения венозного оттока во всех опытах отмечалось позже снижения перфузионного давления (см. табл. 2).

В этих же опытах наблюдалось снижение систолического изометрического напряжения миокарда (см. табл. 1; рис. 2, А); с увеличением дозы коринфара отрицательный инотропный эффект достоверно возрастал. Снижение сократимости миокарда возникало позже изменения перфузионного давления.

В дозе 1 и 10 мкг препарат вызывал отрицательный хронотропный эффект (рис. 2, Б). При введении коринфара в дозе 0,1 мкг изменение частоты сердечных сокращений не наблюдалось, после введения 1 мкг урежение ритма сердца происходило в пяти из 11 экспериментов, после введения 10 мкг — во всех 11 опытах.

Коринфар вызывал достоверное доза-зависимое снижение потребления кислорода миокардом (см. табл. 1; рис. 2, В). Латентный пе-

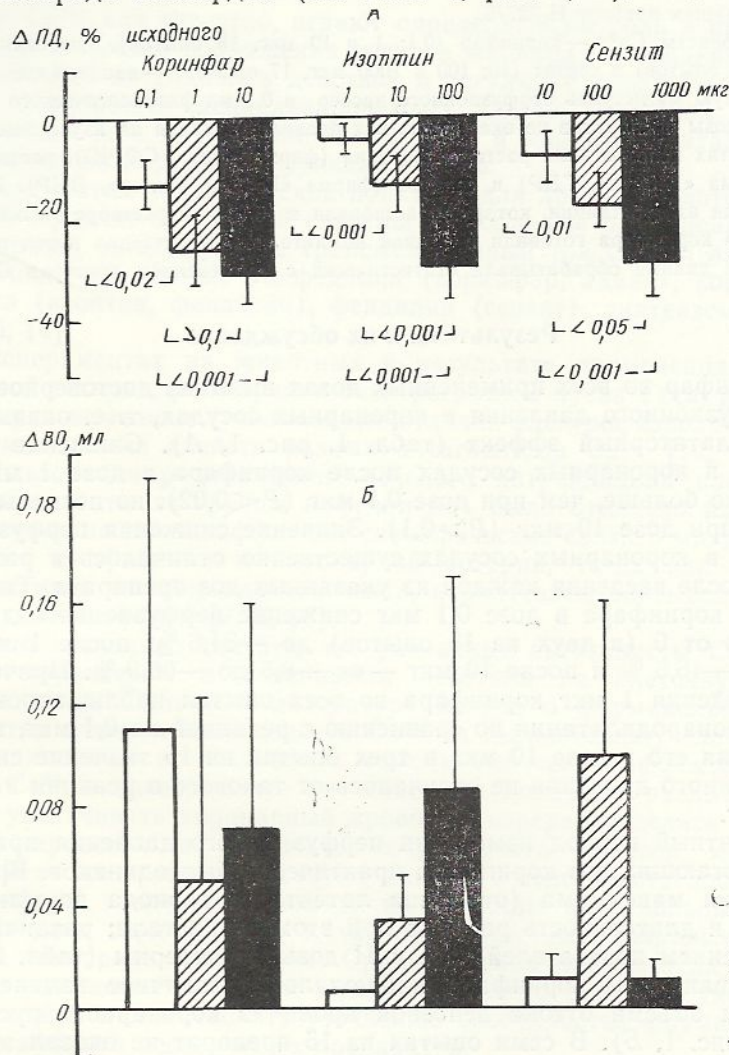


Рис. 1. Изменение значений сопротивления и емкости сосудов сердца при действии возрастающих доз антагонистов Ca^{2+} .

А: цифры вверх — дозы препаратов в мкг, по вертикали — уменьшение перфузионного давления (ПД); цифры под столбиками — достоверность различий. Б: по вертикали — увеличение венозного оттока (ВО).

риод реакции A/VO_2 в ответ на коринфар не отличался при введении возрастающих доз, тогда как время достижения максимума и длительность реакции достоверно увеличивались с каждой дозой (см. табл. 2).

Изоптин вызывал доза-зависимое снижение перфузионного давления, причем различие по значениям показателя реакции между дозами достоверно (см. табл. 1, рис. 1, А). Степень снижения перфузионного давления в коронарных сосудах при этом существенно отличалась в различных опытах при введении каждой из доз. Так, после введения в коронарное русло 1 мкг изоптина снижение сопротивления в коронарных сосудах составляло от 0 (в трех из 12 опытов) до 12,0 %, после введения 10 мкг — от -3,0 до -21 % и после 100 мкг — от -6,6 до -60,0 %.

Т а б л и ц а 1. Изменение сопротивления и емкости коронарных сосудов, деятельности сердца и потребления кислорода миокардом при внутривенном введении коринфара, изоптина и сензита (нарастающие дозы, мкг)

Показатель	Коринфар		
	0,1	1	10
ПД мм. рт. ст. $\Delta\%$	96,9 $\pm$ 6,41 —13,2 $\pm$ 2,65 $P<0,001$	95,0 $\pm$ 5,96 —26,0 $\pm$ 4,03 $P<0,001$	98,0 $\pm$ 5,6 —35,8 $\pm$ 4,6 $P<0,001$
ВО дм.л	0,112 $\pm$ 0,105	0,05 $\pm$ 0,07	0,07 $\pm$ 0,09
СИНМ $\Delta\%$	—17,71 $\pm$ 2,45 $P<0,001$	—33,57 $\pm$ 1,5 $P<0,001$	—59,81 $\pm$ 2,7 $P<0,001$
ЧСС уд / мин $\Delta\%$	127,6 $\pm$ 3,1 —	126,54 $\pm$ 3,6 —2,22 $\pm$ 0,77 $P<0,05$	131,7 $\pm$ 3,9 —8,77 $\pm$ 2,06 $P<0,02$
A/B _{O₂} $\Delta\%$	—7,91 $\pm$ 1,6 $P<0,001$	—16,91 $\pm$ 2,4 $P<0,001$	—34,91 $\pm$ 3,7 $P<0,001$

Показатель	Изоптин		
	1	10	100
ПД мм. рт. ст. $\Delta\%$	109,1 $\pm$ 9,47 —4,17 $\pm$ 2,28 $P<0,01$	108,8 $\pm$ 8,4 —13,3 $\pm$ 1,9 $P<0,001$	115,3 $\pm$ 8,2 —39,6 $\pm$ 5,3 $P<0,001$
ВО дм.л	—	0,033 $\pm$ 0,018	0,085 $\pm$ 0,091
СИНМ $\Delta\%$	—3,98 $\pm$ 1,43 $P<0,02$	—15,0 $\pm$ 2,95 $P<0,001$	—55,81 $\pm$ 4,07 $P<0,001$
ЧСС уд / мин $\Delta\%$	138,54 $\pm$ 3,07 —	134,9 $\pm$ 3,25 —2,62 $\pm$ 1,07 $P<0,05$	124,4 $\pm$ 10,07 —17,48 $\pm$ 3,03 $P<0,01$
A/B _{O₂} $\Delta\%$	—7,2 $\pm$ 0,9 $P<0,05$	—8,22 $\pm$ 1,3 $P<0,001$	—30,68 $\pm$ 2,9 $P<0,001$

Показатель	Сензит		
	10	100	1000
ПД мм. рт. ст. $\Delta\%$	105,8 $\pm$ 8,2 —8,48 $\pm$ 1,8 $P<0,001$	108,6 $\pm$ 7,9 —17,8 $\pm$ 3,0 $P<0,001$	110,3 $\pm$ 8 —29,8 $\pm$ 4 $P<0,001$
ВО дм.л	0,01 $\pm$ 0,017	0,101 $\pm$ 0,058	0,011 $\pm$ 0,019
СИНМ $\Delta\%$	—11,7 $\pm$ 1,6 $P<0,001$	—20,0 $\pm$ 2,9 $P<0,001$	—40,77 $\pm$ 4,33 $P<0,001$
ЧСС уд / мин $\Delta\%$	131,5 $\pm$ 4,5 —1,12 $\pm$ 0,58 $P>0,05$	128,7 $\pm$ 4,18 —2,36 $\pm$ 0,84 $P<0,02$	127,0 $\pm$ 4,94 —11,53 $\pm$ 1,27 $P<0,001$
A/B _{O₂} $\Delta\%$	—4,5 $\pm$ 0,82 $P<0,001$	—9,5 $\pm$ 1,06 $P<0,001$	—20,3 $\pm$ 3,2 $P<0,001$

Примечание. Приведены средние значения изучаемых показателей (со средней ошибкой); $\Delta\%$ — разница максимальных изменений в % к исходному; P — достоверность различий

Т а б л и ц а 2. Временные характеристики реакций перфузионного давления (ПД), венозного оттока (ВО) и артерио-венозной разницы по кислороду (A/B_{O_2}) на антагонисты Ca^{++} , с

Препарат	I доза						II доза					
	ПД			ВО			A/B_{O_2}			ПД		
	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР
Коринфар	$3,66 \pm 0,69$	$17,2 \pm 1,5$	$253,3 \pm 68,18$	$10,2 \pm 0,53$	$29,6 \pm 14,09$	$13,6 \pm 1,1$	$25,0 \pm 2,5$	$155,0 \pm 31,3$	$3,4 \pm 0,6$	$22,0 \pm 1,4$	$342,1 \pm 132,4$	
Изоптин	$5,6 \pm 0,7$	$14,0 \pm 1,6$	$100,6 \pm 33,2$	—	—	$14,66 \pm 1,77$	$30,0 \pm 5,13$	$128,5 \pm 23,5$	$4,55 \pm 0,77$	$17,22 \pm 0,92$	$177,5 \pm 36,5$	
Сензит	$5,0 \pm 0,8$	$14,5 \pm 1,4$	$158,6 \pm 38,0$	$9,6 \pm 0,65$	$30,3 \pm 10,2$	$8,5 \pm 1,1$	$29,8 \pm 12,3$	$163,0 \pm 66,0$	$5,2 \pm 0,83$	$15,1 \pm 1,26$	$149,2 \pm 18,1$	
Препарат	II доза						III доза					
	ВО			A/B_{O_2}			ПД			ВО		
	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР
Коринфар	$7,5 \pm 0,7$	$29,5 \pm 4,5$	$18,2 \pm 3,0$	$43,75 \pm 8,06$	$208,7 \pm 42,4$	$4,3 \pm 0,7$	$28,8 \pm 3,7$	$510,5 \pm 49,8$	$8,2 \pm 0,48$	$74,3 \pm 40,3$	$9,9 \pm 2,2$	$64,6 \pm 13,6$
Изоптин	$12,5 \pm 1,2$	$34,1 \pm 6,3$	$21,8 \pm 3,2$	$43,2 \pm 9,1$	$128,3 \pm 21,6$	$3,5 \pm 0,59$	$22,7 \pm 1,5$	$311,5 \pm 39,6$	$13,8 \pm 2,1$	$61,4 \pm 19,7$	$18,7 \pm 3,3$	$52,5 \pm 5,1$
Сензит	$12,1 \pm 1,1$	$40,4 \pm 23,8$	$22,5 \pm 4,1$	$32,1 \pm 4,5$	$192,8 \pm 52,5$	$4,5 \pm 0,58$	$20,5 \pm 1,8$	$253,0 \pm 32,8$	$8,1 \pm 1,8$	$59,1 \pm 32,1$	$17,1 \pm 3,3$	$57,1 \pm 13,1$

Примечание. ЛП (латентный период); Тм (время достижения максимума реакции); ДР (длительность реакции)

Во всех опытах с увеличением дозы препарата наблюдалось нарастание коронародилатации.

Латентный период снижения перфузионного давления после введения нарастающих доз изоптина был практически одинаков. Время достижения максимума реакции и ее длительность нарастали с увеличением дозы (см. табл. 2). Снижение перфузионного давления после изоптина несколько быстрее достигало максимальной выраженности, сравнительно с коринфаром, а длительность реакции в ответ на изоптин была короче, чем в ответ на коринфар (табл. 2).

Изоптин в дозе 1 мкг не изменял отток венозной крови из коронарного русла (см. табл. 1. рис. 1, Б). При дозе 10 мкг в 3 из 12 опы-

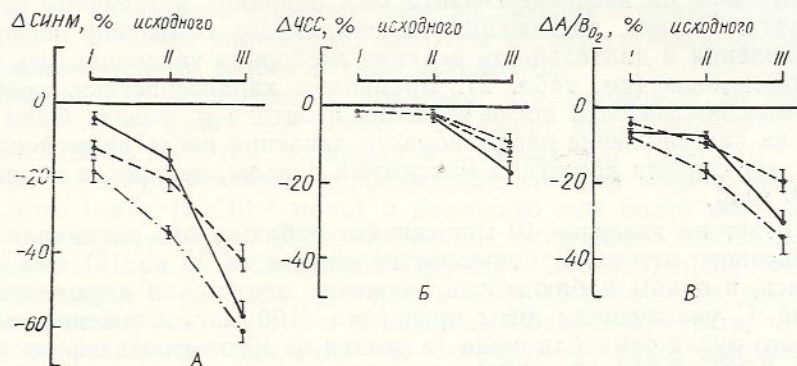


Рис. 2. Снижение силы (А), частоты сердечных сокращений (Б) и потребления кислорода миокардом (В) при действии возрастающих доз антагонистов Ca^{2+} .

По горизонтали — дозы (в мкг) препаратов (I, II, III) соответственно для коринфара (штрих-пунктирная линия) 0,1, 1, 10; изоптина (сплошная линия) 1,0, 10, 100; сензита (штриховая линия) 10, 100, 1000.

тов наблюдалось некоторое увеличение оттока (на $0,133 \pm 0,033$; $P > 0,05$), в остальных 9 опытах этот показатель не изменялся. После введения 100 мкг изоптина наблюдались различные изменения венозного оттока: снижение его (в мл) в четырех опытах на $0,45 \pm 0,12$ ($P < 0,05$), увеличение в шести — на $0,258 \pm 0,058$ ($P < 0,01$) в остальных двух опытах — не изменился. В среднем по всем опытам отклонение значений венозного оттока оказалось небольшим (см. табл. 1). Увеличение емкости венозного русла, как правило, наблюдалось в опытах с низким исходным перфузионным давлением. Снижение перфузионного давления во всех опытах регистрировалось раньше изменения венозного оттока (см. табл. 2).

Изоптин в этих же опытах вызывал отрицательный инотропный эффект, который носил доза-зависимый характер. По сравнению с действием коринфара введение первых двух доз изоптина вызывало меньшее снижение силы сердечных сокращений. Причем, если после первой дозы коринфара (0,1 мкг) снижение сократимости миокарда регистрировалось во всех опытах, то после изоптина (1 мкг) — только в шести из 12. Обратная зависимость между этими препаратами наблюдалась в изменении частоты сердечных сокращений. При введении препаратов в наибольшей из примененных доз изоптин более существенно урежал частоту сердечных сокращений, чем коринфар. Снижение силы и частоты сердечных сокращений возникало позже, чем уменьшение перфузионного давления в коронарных сосудах.

Препарат вызывал доза-зависимое снижение потребления кислорода миокардом. Причем изоптин в первых двух дозах (1 и 10 мкг) менее существенно, чем коринфар (0,1 и 1 мкг) уменьшал потребление кислорода миокардом (см. табл. 1, рис. 2, Б). При введении наименьшей дозы коринфара изменение показателя наблюдалось в 10 из 11 опытов, тогда как после изоптина — в пяти из 10. Латентный период снижения A/V_{O_2} при введении изоптина не изменялся при разных дозах препарата, тогда как время достижения максимума и длительность реакции

были достоверно больше при введении 100 мкг препарата, чем 1 мкг (см. табл. 2).

Снижение перфузионного давления в коронарных сосудах после введения сензита носило доза-зависимый эффект, причем различие значений показателя реакции между дозами достоверно (см. табл. 1, рис. 1, А). Изменение перфузионного давления, вызываемое сензитом, существенно отличалось в различных опытах при введении каждой из доз. Так, уменьшение перфузионного давления после введения 10 мкг препарата составляло от 0 (в трех из 17 опытов) до $-27,7\%$, после 100 мкг — от 0 (в двух из 17 опытов) до $-46,8\%$ и после 1000 мкг — от $-4,2$ до $66,2\%$. Латентный период изменения перфузионного давления в ответ на введение сензита был одинаков независимо от дозы препарата. Период достижения максимального снижения перфузионного давления и длительность реакции несколько увеличивались с возрастанием дозы (см. табл. 2). Временные характеристики изменения изучаемых показателей после введения изоптина и сензита были близки, тогда как снижение перфузионного давления после применения 100 и 1000 мкг сензита достигало максимума раньше, чем после коринфара (1 и 10 мкг).

В ответ на введение 10 мкг сензита наблюдалась различная реакция венозного оттока. В большинстве опытов (в 12 из 15) она не изменилась, в одном наблюдалось снижение оттока и в двух — его увеличение. С увеличением дозы препарата (100 мкг) снижение емкости венозного русла отмечали чаще (в девяти из 15 опытов); оно составило (в мл) $0,205 \pm 0,038$ ($P < 0,01$); в среднем по всем опытам этой серии изменение венозного оттока было небольшим (см. табл. 1, рис. 1, Б). В дозе 1000 мкг сензит уменьшал венозный отток в пяти опытах (на $-0,39 \pm 0,138$; $P < 0,05$), увеличивал в семи (на $0,314 \pm 0,056$; $P < 0,002$) и в трех — не оказал эффекта. В среднем по всем опытам изменение венозного оттока при внутрикоронарном введении сензита было невелико (см. рис. 1, Б). Снижение венозного оттока после применения сензита (1000) мкг имело место в опытах с исходным низким перфузионным давлением. Снижение перфузионного давления предшествовало во всех опытах изменению оттока венозной крови из коронарного русла (см. табл. 2).

Сензит вызывал доза-зависимый отрицательный инотропный эффект (см. табл. 1, рис. 2, А). Изменению силы и частоты сердечных сокращений во всех опытах предшествовало снижение перфузионного давления в коронарных сосудах. Сензит, подобно коринфару, но в отличие от изоптина, во всех опытах проявил отрицательный инотропный эффект. Вместе с тем выраженность снижения сократимости миокарда после введения сензита в первой дозе (10 мкг) была несколько меньше, чем после введения 0,1 мкг коринфара и достоверно меньше после введения доз следующего порядка: коринфар — 1 и 10 мкг, сензит — 100 и 1000 мкг. Напротив, сензит в дозах 10 и 100 мкг более значительно, чем изоптин (соответственно 1 и 10 мкг) снижал сократительную способность сердечной мышцы.

Сензит в дозе 10 мкг в трех опытах из 12 вызывал урежение ритма сердца, тогда как другие антагонисты в наименьших дозах не проявили указанного действия. После 100 мкг сензита снижение частоты сокращений сердца наблюдалось в шести опытах, после 1000 — во всех опытах. Указанный эффект в последнем случае был достоверно выше, чем эффект двух предыдущих доз ($P < 0,001$).

Сензит оказал достоверное доза-зависимое снижение потребления кислорода миокардом (см. табл. 1, рис. 2, В). Временные характеристики снижения A/V_{O_2} при введении сензита имели тенденцию к увеличению при возрастании дозы препарата (см. табл. 2).

Как следует из табл. 1, исходный уровень перфузионного давления в опытах был практически одинаков перед введением каждой из доз коринфара, изоптина и сензита, поэтому наблюдаемые отличия в изме-

нении сопротивления коронарных сосудов не были, очевидно, обусловлены различием их исходного тонуса.

В опытах с небольшим снижением перфузионного давления в ответ на меньшую из примененных доз коринфара (0,1 мкг), изоптина (1 мкг) и сензита (10 мкг) после введения следующих больших доз эффект нарастал, но в значительно меньшей мере, чем в тех опытах, где первоначальная доза вызвала выраженную коронародилатацию. Следовательно, как мера коронародилатации на первую дозу, так и ее увеличение с возрастанием дозы имели индивидуальный характер.

Исходная частота сердечных сокращений перед введением каждой дозы изученных препаратов существенно не отличалась. Следовательно, выявленные различия в частоте и мере проявления отрицательного хронотропного действия коринфара, изоптина и сензита были определены фармакологическими особенностями препаратов.

Проведенное исследование показало, что изученные антагонисты Ca^{2+} (коринфар, изоптин и сензит) обладают коронародилататорным действием. Вместе с тем коринфар в дозе 0,1 мкг ($0,35 \times 10^{-9}$ моль) проявил более значительный коронародилататорный эффект, чем изоптин в дозе 1 мкг (2×10^{-9} моль) и несколько еще более выраженный, чем сензит в дозе 10 мкг ($2,8 \times 10^{-9}$ моль). Отмеченная закономерность сохранилась и при дозе следующего порядка. Следовательно, «внутренняя активность» коринфара примерно в 5,7 и 9,9 раза выше, чем активность соответственно изоптина и сензита. Следует отметить, что снижение перфузионного давления мы отмечали не реже при введении наименьшей дозы коринфара (0,1 мкг), чем при введении сензита (10 мкг) и изоптина (1 мкг). Полученные данные указывают на то, что коринфар обладает более существенным коронародилататорным эффектом, по сравнению с изоптином. Об этом свидетельствует и тот факт, что снижение перфузионного давления в сосудах сердца в ответ на 1 мкг коринфара достоверно не отличались от реакции на 10 мкг. Напротив, коронародилатация на изоптин и сензит достоверно нарастала с каждым последующим увеличением дозы. Возможно коринфар уже в средней дозе исчерпывал резерв коронарных артерий к дилатации вследствие выраженного сосудорасширяющего эффекта, и поэтому дальнейшее повышение дозы препарата не оказывало дополнительное коронародилататорное действие.

Установленное преимущество коринфара перед изоптином и сензитом в способности расширять коронарные артерии согласуется с результатами экспериментальных и клинических наблюдений. Так, коринфар, по сравнению с изоптином, более значительно дилатировал изолированные коронарные артерии [9], эффективней пергекселина снимал коронароспазм, вызванный эргоновином у больных стенокардией Принцметалла [16].

Расширение коронарных артерий в ответ на введение изученных антагонистов Ca^{2+} сопровождалось отрицательным ино- и хронотропным эффектом, т. е. происходило на фоне снижения метаболических коронародилататорных влияний. Последнее, как известно, способствует увеличению тонуса коронарных артерий. Снижение перфузионного давления в сосудах сердца наблюдалось в опытах с введением коринфара, изоптина и сензита в дозах, не вызывающих урежения сердечного ритма. Во всех опытах уменьшение перфузионного давления предшествовало изменению силы сердечных сокращений и потреблению кислорода миокардом. Следовательно, зарегистрированное коронародилататорное действие изученных антагонистов Ca^{2+} обусловлено их прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов сердца. Полученные данные согласуются с результатами опытов, в которых антагонисты Ca^{2+} расширяли суженную под действием калия изолированную коронарную артерию [11, 17, 18].

Следует заметить, что наблюдаемое увеличение кровоснабжения миокарда и снижения работы сердца под влиянием коринфара, изоптина и сензита являются наиболее благоприятным сочетанием для до-

стижения лечебного эффекта у больных с коронарной недостаточностью.

Изучаемые препараты оказывали различное по характеру влияние на венозный отток (табл. 3). При введении препаратов в наименьшей дозе изменения венозного оттока реже возникали после сензита (10 мкг), чем после коринфара (0,1 мкг) и не наблюдались после изоптина (1 мкг). Введение сензита (100 мкг) сопровождалось увеличением венозного оттока, тогда как изоптин (10 мкг) значительно реже изменял венозный отток.

Таблица 3. Направленность изменения венозного оттока из коронарного русла при действии антагонистов Ca^{2+} (n)

Изменение венозного оттока	Доза								
	коринфара			изоптина			сензита		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Отсутствие реакции	7	7	7	12	9	2	12	6	3
Увеличение оттока	5	5	5	0	3	6	2	9	7
Снижение оттока	3	3	3	0	0	4	1	1	5

Таким образом, коринфар, изоптин и сензит в отличие от их одностороннего влияния на коронарные артерии, оказали различное влияние на отток венозной крови из сосудистого русла сердца. Изученные антагонисты Ca^{2+} отличаются по способности влиять на венозный отток из сосудов сердца.

В условиях проведенных опытов на сдвиги венозного оттока из коронарного русла под влиянием антагонистов Ca^{2+} могли оказывать влияние ряд активных и пассивных изменений: дилатация сосудов в артериальном русле, брадикардия и уменьшение силы сердечных сокращений, активная реакция гладких мышц венозных сосудов и сдвиги фильтрационно-абсорбционного процесса. Отмеченные случаи уменьшения венозного оттока под влиянием примененных препаратов могут быть объяснены как расширением артерий и артериол, так и замедлением работы сердца и уменьшением экстравакулярной компрессии. В равной мере не исключается возможность активного дилатирования под влиянием антагонистов Ca^{2+} гладких мышц вен. Несмотря на возможность участия этих механизмов, в 33,5 % опытов (см. табл. 3) наблюдалось увеличение венозного оттока, т. е. выброс крови из венозных сосудов сердца [3]. Лежащий в основе этого эффекта механизм был столь выраженным, что превалировал над описанными выше и ведущими к уменьшению венозного оттока механизмами. Можно предполагать, что в основе повышения венозного оттока лежало либо усиление тонуса вен, либо увеличение фильтрации жидкости в сосудистое русло в результате изменения отношения пре- и посткапиллярного сопротивления, либо оба механизма вместе. Эти исследования должны быть продолжены, но имеются основания считать, что одним из ведущих факторов в осуществлении увеличения венозного оттока из миокарда под влиянием антагонистов Ca^{2+} является усиление фильтрационных процессов в тканях, о чем в литературе высказаны предположения [21].

Проведенное исследование выявило определенные различия в отрицательном инотропном и хронотропном действии коринфара, изоптина и сензита. Так, коринфар в первых двух дозах (0,1 и 1 мкг) более значительно снижал сократимость миокарда, по сравнению с изоптином (1 и 10 мкг); в максимальных дозах (коринфар — 10 мкг, изоптин 100 мкг) отрицательный инотропный эффект препаратов достоверно не различался. При введении 0,1 мкг коринфара и 10 мкг изоптина наблюдалась равная коронародилатация, близкое (по значениям) снижение силы сердечных сокращений и потребления кислорода миокардом, но изоптин при этом, в отличие от коринфара, проявил отрицательный хронотропный эффект. С другой стороны, при введении препаратов

в максимальной дозе наблюдалось близкое по выраженности снижение перфузионного давления, силы сердечных сокращений, потребления кислорода миокардом, но изоптин достоверно более выражено урежал частоту ритма сердца. Коринфар и сензит в наименьшей дозе (соответственно 0,1 и 10 мкг) оказали почти равный отрицательный инотропный эффект. Однако в остальных дозах снижение сократительной функции миокарда было более значительно после введения коринфара ($P < 0,05-0,01$). Сензит в отличие от изоптина и коринфара уже в наименьшей дозе проявлял отрицательный хронотропный эффект.

Из изложенного следует, что изученные антагонисты Ca^{2+} проявляют доза-зависимый отрицательный инотропный эффект. Причем, отрицательное инотропное действие коринфара, изоптина и сензита проявляется в меньших дозах, чем отрицательный хронотропный эффект. Коринфар обладает большим отрицательным инотропным действием, чем изоптин и сензит, а изоптин и сензит — большим отрицательным хронотропным эффектом.

Отрицательный ино- и хронотропный эффекты изученных препаратов обусловлены их способностью ингибировать ток ионов Ca^{2+} , идущий в миофибриллы и клетки проводящей системы, который играет определяющую роль в развитии сокращения мышечной клетки и образовании потенциала действия в клетках синусового и атриовентрикулярного узла [20].

Наблюдаемые различия в снижении потребления кислорода миокардом при введении исследуемых антагонистов Ca^{2+} , совпадали с особенностями изменения силы и частоты сердечных сокращений. Следовательно, снижение потребления кислорода миокардом было обусловлено изменением функции сердца.

Имеются данные [20], свидетельствующие о том, что поступление Ca^{2+} в клетку регулируется трансмембранной разностью потенциалов и влиянием катехоламинов на кальций-транспортные каналы. Возможно, различные антагонисты Ca^{2+} оказывают неодинаковое влияние на системы, обеспечивающие ток Ca^{2+} и эти отличия определяют особенности их гемодинамического действия. С другой стороны, показано, что изоптин препятствует поступлению Ca^{2+} в клетку, а дилтазем, помимо ингибирования входа Ca^{2+} , стимулирует выход его из клетки; коринфар обладает наибольшей аффинной способностью связываться с рецепторами [13]. Итак, антагонисты Ca^{2+} отличаются между собой по механизму влияния на кальций-транспортные системы, обеспечивающие поступление Ca^{2+} в клетку и его выход.

Таким образом, несмотря на принадлежность к одному классу препаратов, коринфар, изоптин и сензит существенно отличаются между собой по влиянию на коронарное кровообращение и мышцу сердца.

B. I. Tkachenko, S. Z. Kostko, T. G. Stepanova, B. L. Shilkrut

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECT OF CERTAIN Ca^{2+} ANTAGONISTS ON THE CORONARY VESSELS AND MYOCARDIUM

Acute experiments on cats under conditions of perfusion by a constant blood volume show that Ca^{2+} antagonists—corinfar, isoptin and senzit—induce a dose-dependent decrease of the perfusion pressure in the coronary vessels, corinfar having a more pronounced coronarodilatatory action. The induced coronarodilatation is specified by a direct relaxing action of the preparations on the smooth muscle of the vessel. The Ca^{2+} antagonists provoke a variation in the venous outflow: it increases in a greater part and decreases in smaller. The preparations exert a negative dose-dependent chronotropic and inotropic effect, the latter manifests in the doses which do not influence the rate of the cardiac rhythm. Corinfar manifests a more expressed inhibitory action on the myocardium as compared to isoptin and senzit, while the latter possess a considerable negative chronotropic effect. The above preparations decrease the oxygen demand of the myocardium.

Research Institute of Experimental Medicine,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Leningrad

1. Каценович Р. А., Костко С. З., Арифджанова У. А. и др. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных со стенокардией при раздельном и сочетанном применении обзидана, коринфара и изоптина // Кардиология.— 1984.—24, № 6.— С. 69—73.
2. Костко С. З., Тригулова Р. Х., Аскаров Ш. А. и др. Влияние различных антагонистов Ca^{++} на толерантность к нагрузке и гемодинамику больных ИБС // Материалы II съезда кардиологов Литвы.— Каунас, 1984.— С. 31—32.
3. Овсянников В. И. Регуляторные механизмы венозных сосудов сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— 1978.—45 с.
4. Смоленский В. С., Абиндер А. А., Каменкер С. М. Антагонисты кальция в лечении больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Клиническая медицина.— 1985.— 2, 63.— С. 17—27.
5. Ткаченко Б. И., Дворецкий Д. П., Овсянников В. И. и др. Регионарные и системные вазомоторные реакции.— Л.: Наука, 1971.—295 с.
6. Чума Л. А. Исследование влияния антагонистов Ca^{++} на гемодинамику больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... мед. наук.— Ташкент, 1985.—18 с.
7. Belemann P., Ferru D., Lubbecke F. et al. ^3H nitrendipine, a potent calcium antagonist, binds with high affinity to cardiac membranes // Arzneimittelforsch.— 1981.—31, N 12.— P. 2064—2067.
8. Ehler F. J., Roeske W. R., Itoga E. et al. The binding of ^3H nitrendipine to receptors for calcium channel antagonist in the heart, cerebral cortex, and ileum of rats // Life Sci.— 1982.—30, N 12.— P. 2191—2202.
9. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle // Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.— 1977.—17, N 1.— P. 149—166.
10. Henry P. D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem // Amer. J. Cardiol.— 1980.—46, N 6.— P. 1047—1058.
11. Imai S., Kitagawa T. A comparison of the differential effects of nitroglycerin, nifedipine, and papaverine on contractures induced in vascular and intestinal smooth muscle by potassium and lanthanum // Jap. J. Pharmacol.— 1981.—31, N 1.— P. 193—199.
12. Lathrop D. A., Valle-Aguilera J. R., Millard R. W. et al. Comparative electrophysiological and coronary hemodynamic effects of diltiazem, nisoldipine, and verapamil on myocardial tissue // Amer. J. Cardiol.— 1982.—49, N 4.— P. 613—620.
13. Millard R. W., Grupp G., Grupp I. L. et al. Chronotropic, inotropic, and vasodilator actions of diltiazem, nifedipine and verapamil // Circ. Res.— 1983.—52, Suppl. 1, P. 29—39.
14. Pepine C. J., Conti C. R. Calcium blockers in coronary heart disease // Mod. Concepts Cardiovascular Dis.— 1981.—50, N 11.— P. 61—66.
15. Ribeiro L. G., Brandon T. A., Debauche T. L. et al. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of calcium channel blocking agents during coronary arterial reperfusion // Amer. J. Cardiol.— 1981.—48, N 1.— P. 69—74.
16. Theroux P., Waters D. D., Attaki G. S. et al. Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina // Circulation.— 1979.—60, N 3.— P. 504—509.
17. Vanhoutte P. M. Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle // Ibid.— 1981.— 65, Suppl. 1.— P. 11—19.
18. VanNuielen J. M., Vanhoutte P. M. Selectivity of calcium antagonism and serotonin antagonism with respect to venous and arterial tissues // Angiology.— 1981.—32, N 3.— P. 476—484.
19. Warltier D. S., Hardman H. F. Transmural gradient of coronary blood flow following dihydropyridine calcium antagonist and other vasodilator drugs // Basic Res. Cardiol.— 1983.—78, N 6.— P. 644—653.
20. Zsoter T. T., Church J. G. Calcium antagonists. Pharmacodynamic effects and mechanism of action // Drugs.— 1983.—25, N 2.— P. 93—112.
21. Terry R. W. Nifedipine therapy in angina pectoris: evaluation of safety and side effects // Amer. Heart J.— 1982.—104, N 3.— P. 618—689.

Ин-т эксперим. медицины АМН СССР, Ленинград

Поступила 08.07.85

УДК 616.12.008.318—092:616.127—008.939.15+616.12—008.318—085.272.2.014.425

В. В. Фролькис, Р. А. Фролькис, Г. Я. Дубур,
Ю. В. Хмелевский, В. Г. Шевчук, С. Ф. Головченко, Л. С. Мхитарян,
Г. С. Воронков, В. А. Циомик, И. В. Лысенко, Н. Б. Поберезкина

АНТИОКСИДАНТЫ КАК АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Возникновение аритмий связано с изменением клеточных миокардинальных мембран, их электрических свойств, транспорта ионов. Вот почему антиаритмический эффект присущ мембраноактивным соедине-