

615.22 (043.3)

Б48

Библиогека

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
НИИ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ

На правах рукописи

БЕРЕГОВАЯ ЕЛЕНА ГЕОРГИЕВНА

УДК 615. 22:615. 015. 12/13

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА
НОВОКАИНАМИДА И АЦЕТИЛНОВОКАИНАМИДА

14.00.25 — фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Киев — 1988

Работа выполнена на кафедре фармакологии Запорожского
медицинского института

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
В. В. ДУНАЕВ.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Ю. Ф. КРЫЛОВ, доктор медицинских наук, А. П. ВИКТОРОВ.

Ведущее учреждение: Всесоюзный научно-исследовательский ин-
ститут химии и технологии лекарственных средств (г. Харьков)

Защита состоится « _____ » _____ 198 г., в « _____ » часов,
« _____ » минут на заседании Специализированного Совета при Ки-
евском ордена Трудового Красного Знамени НИИ фармакологии и
токсикологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института по
адресу: 252057 г. Киев, ул. Эжена Потье, 14.

Автореферат разослан « _____ » _____ 198 г.

Ученый секретарь
Специализированного Совета

КОНТРОЛЬНЫЙ ЛИСТОК СРОКОВ
ВОЗВРАТА

Книга должна быть возвращена
не позже указанного здесь срока

Количество предыдущих выдач _____

Доп. КГ-087-02-356. Цена за 1000 шт. — 80 коп.
24.02.87. К. г. № 1. З. 3126—3 млн.

615.22 (043.3)
1548

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Одной из наиболее важных медицинских и социальных задач является повышение качества медицинского обслуживания, улучшение обеспечения лечебных учреждений лекарственными средствами. Среди первоочередных задач медицинской науки особое внимание уделяется предупреждению и лечению сердечно-сосудистых, нервно-психических и других наиболее распространенных заболеваний. Актуальной и недостаточно изученной проблемой кардиологии являются аритмии сердца (А.А. Андреев, К.К. Пичкур, 1985), представляя собой грозные осложнения не только при патологии сердца и сосудов, но и заболеваний нервной, эндокринной и других систем организма. В связи с этим создание новых высокоэффективных антиаритмических препаратов, а также повышение эффективности и уменьшение побочных явлений при использовании уже известных антиаритмиков - важнейшая задача фармакологов и клиницистов. Несмотря на значительные достижения в решении данного вопроса, существенное пополнение арсенала антиаритмических средств, эффективность их применения имеет свои границы. Успех лечения лимитируется наличием резистентных к антиаритмикам форм нарушения сердечного ритма, высоким риском развития осложнений антиаритмической фармакотерапии (А. Абдалла и соавт., 1988). Учитывая этот факт, в настоящее время поиск исследователей направлен на повышение эффективности и безопасности профилактики и лечения сердечных аритмий. Необходимо создание большого арсенала антиаритмических препаратов и их сочетаний с другими биологически активными соединениями, способными улучшать фармакодинамические эффекты средств базисной терапии как непосредственно, так и опосредованно - путем улучшения их фармакокинетических свойств.

В качестве самостоятельных противоаритмических препаратов

✓
1/14-045453

2
1

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ
ЭКЗЕМПЛЯР

ЗАКОННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
БИБЛИОТЕКА

широко изучаются естественные терапевтически активные метаболиты уже известных антиаритмиков. Противоаритмическая активность и сравнительно небольшая токсичность ацетилированного метаболита новокаинамида - ацетилновокаинамида - одного из эффективных лекарственных средств, применяемых в фармакотерапии аритмий, известна давно (Л.Е. Холодов и соавт., 1981). Однако в литературе отсутствуют обоснованные сведения о корреляционной взаимосвязи фармакодинамических и фармакокинетических показателей этих антиаритмических средств. Единичные исследования по этой проблеме содержат противоречивые мнения (R. E. Bates, 1985; M. Ferrari, 1986). Ряд авторов указывают на отсутствие клинической значимости корреляционной зависимости фармакологического эффекта от дозы и концентрации препарата в крови и миокарде, что может быть связано с наличием различных типов связывания лекарственных средств структурами кардиоцитов, биотрансформации препаратов и другими факторами.

Необходимость нередко сочетать антиаритмическую терапию с применением средств патогенетической и симптоматической терапии основного заболевания, в частности, салицилатов, барбитуратов (M. D. Lewis, 1985; O. Г. Зайцев, 1985), метаболитотропных требует фармакодинамического и фармакокинетического обоснования подобного подхода. Вместе с тем, данные о модулирующем влиянии средств метаболической коррекции гипоксических состояний, а также натрия салицилата и фенобарбитала на фармакодинамические и фармакокинетические свойства новокаинамида и ацетилновокаинамида, отсутствуют.

Все вышеизложенное определило цель и задачи исследования.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилось: изучить сравнительную характеристику и корреляционные взаимосвязи фармакодинамических и фармакокинетических свойств новокаинамида и ацетилновокаинамида в условиях их самостоятельного применения, а также в сочетании с натрием салицилатом, фенобарбиталом, калием малатом и натрием сукцинатом.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Сравнить антиаритмическую активность новокаинамида и ацетилновокаинамида, определить характер фармакодинамических эффектов новокаинамида и ацетилновокаинамида: влияние на функции миокарда, электролитный и энергетический обмена в условиях воспроизведения экспериментальных моделей аконитиновой и хлоркальциевой аритмий. Изучить фармакокинетические свойства новокаинамида и ацетилновокаинамида: эффективные уровни препаратов в биологических средах, особенности связывания с белками, биотрансформации и выведения.
2. Установить корреляционную зависимость между фармакодинамическими эффектами и терапевтическим уровнем препаратов в плазме, эритроцитах и миокарде.
3. Выяснить характер модулирующего влияния натрия салицилата, фенобарбитала, калия малата и натрия сукцината на фармакодинамику и фармакокинетику новокаинамида и ацетилновокаинамида.

Научная новизна. В работе впервые установлена корреляционная зависимость между фармакодинамическими и фармакокинетическими показателями новокаинамида и ацетилновокаинамида. Выявлено одностороннее их действие в отношении изменения показателей энергетического обмена в миокарде и эритроцитах (содержание АТФ, АДФ, АМФ, общий пул нуклеотидов и энергетический заряд клетки) в условиях экспериментальных моделей (хлоркальциевой и аконитиновой) аритмий.

Впервые изучены процессы комплексообразования новокаинамида и ацетилновокаинамида с компонентами биомембран (фосфатидилхолином, глюкозаминном, аминокислотами) и ионами биометаллов, что позволяет интерпретировать специфический механизм действия вышеуказанных соединений.

Установлено влияние сочетанного применения антиаритмических препаратов (новокаинамида и ацетилновокаинамида) с натрия салицилатом и фенобарбиталом на показатели функционального состояния

мышцы сердца, электролитного баланса плазмы, эритроцитов, миокарда; энергетического обмена кардио- и эритроцитов. Исследовано воздействие средств метаболической коррекции ишемических состояний на антиаритмическую активность новокаинамида и ацетилновокаинамида.

Установлены константы устойчивости комплексов новокаинамида и ацетилновокаинамида с натрия салицилатом, фенобарбиталом, калия малатом, натрия сукцинатом.

На основании проведенных исследований впервые показана рациональность сочетанного применения ацетилновокаинамида с калия малатом, натрия сукцинатом и фенобарбиталом для профилактики и лечения сердечных аритмий.

Теоретическая значимость. Полученные данные позволяют установить, что присоединение ацетогруппы к ароматической части молекулы новокаинамида изменяет его физико-химические свойства (способность образовывать устойчивые комплексы с компонентами биомембран и ионами биометаллов), что улучшает его влияние на ионный, энергетический баланс и биоэлектрическую активность миокарда при воздействии аритмогенных факторов как в условиях самостоятельного применения, так и в сочетании с фенобарбиталом, калия малатом, натрия сукцинатом и ухудшает его действие при сочетании с натрия салицилатом.

Изучение новых аспектов фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия базисных (новокаинамид и ацетилновокаинамид) и фоновых лекарственных препаратов (натрия салицилат, фенобарбитал, калия малат, натрия сукцинат) дополняют и углубляют сведения о механизмах их сочетанного действия.

Практическая ценность. Применение ацетилновокаинамида с целью лечения и профилактики нарушений сердечного ритма является более рациональным, чем новокаинамида, в особенности у лиц-медленных ацетиляторов, а также при ишемическом поражении миокарда, понижении артериального давления, декомпенсации сердечной деятельности.

Антиаритмическую терапию ацетилновокаинамидом рационально со-

четать с применением фенобарбитала, калия малата, натрия сукцината, а также новокаинамидом - с натрия салицилатом. Сочетания ацетилновокаинамида с натрия салицилатом, а новокаинамида - с натрия сукцинатом, калия малатом, фенобарбиталом нецелесообразны.

Полученные результаты о корреляционных взаимосвязях фармакодинамических эффектов и терапевтических уровней новокаинамида и ацетилновокаинамида в биосредах позволили разработать и внедрить в клиническую практику методы прогнозирования и контроля эффективности и безопасности антиаритмической терапии.

Нормативно-техническая документация на лекарственные формы натрия сукцината подготовлена и представлена в Фармакологический Комитет Минздрава СССР.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Ацетилновокаинамид обладает меньшей токсичностью, чем новокаинамид, существенно не отличается от последнего по противоаритмической активности.
2. Ацетилновокаинамид оказывает аналогичное новокаинамиду влияние на энергетический обмен, но отличное от новокаинамида воздействие на электролитный баланс и функции миокарда.
3. Фармакодинамические показатели и терапевтические уровни препаратов в плазме, эритроцитах и миокарде корреляционно взаимосвязаны.
4. Натрия салицилат уменьшает способность новокаинамида и ацетилновокаинамида оказывать профилактический эффект в отношении изменений электролитного и энергетического обменов, а ацетилновокаинамида - также в отношении изменения показателей ЭКГ при хлоркальциевой и аконитиновой аритмиях; увеличивает терапевтические концентрации обоих препаратов, уменьшает их связывание с белком и элиминацию с мочой, увеличивает биотрансформацию новокаинамида.
5. Фенобарбитал оказывает модулирующее воздействие на токсичность, изменения электролитного и энергетического обменов, функций миокарда, происходящих под влиянием новокаинамида и ацетилновокаинамида,

а также на их фармакокинетические свойства.

6. Средства метаболической коррекции гипоксий - натрия сукцинат и калия малат повышают антиаритмическую активность ацетилновокаинамида и токсичность новокаинамида.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на I, II и III межинститутских итоговых конференциях молодых ученых и специалистов-медиков Запорожского медицинского института и Запорожского института усовершенствования врачей (г. Запорожье, 1985, 1987, 1988 гг.), на объединенной конференции рационализаторов и изобретателей научных и лечебных учреждений г. Запорожья (г. Запорожье, 1988 г.), на областной конференции молодых ученых, изобретателей, новаторов производства, организаторов НТМ г. Запорожья (г. Запорожье, 1986 г.), на V съезде фармакологов УССР (г. Запорожье, 1985 г.), на VI Всесоюзном съезде фармакологов (г. Ташкент, 1988 г.), на III съезде кардиологов УССР (г. Черновцы, 1988 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследований включены в институтский план внедрений Запорожского медицинского института на 1988 г., внедрены в областной клинической больнице. Нормативно-техническая документация на лекарственные формы натрия сукцината представлены в Фармакологический Комитет Минздрава СССР. Подготовлена нормативно-техническая документация на лекарственные формы калия малата. Полученные экспериментальные факты используются при чтении лекций и проведении лабораторных занятий на кафедрах фармакологии Киевского, Запорожского, Днепропетровского, Донецкого, Крамского медицинских и Харьковского фармацевтического институтов.

Структура работы. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных наблюдений (3-6 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя исполь-

зованной литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована таблицами - 35 и рисунками - 18. Указатель литературы содержит 150 источников отечественных и 150 - иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 775 крысах линии Бистар обоего пола, массой 120-320 г.

Антиаритмические средства, новокаинамид и ацетилновокаинамид, вводили в бедреную вену животных в количестве, равном ED_{50} , за 30 сек. до инъекции хлорида кальция или аконитина, новокаинамид - 32-70 и ацетилновокаинамид - 139-200 мг/кг массы внутривенно через 6 часов после воспроизведения мелкоочагового инфаркта миокарда, а также новокаинамид - 20, 40, 75, 150, 250, 500 мг/кг и ацетилновокаинамид - в дозе 87 мг/кг подкожно для изучения их элиминации. Натрия салицилат вводился внутрь в дозе 500 мг/кг массы за 2 ч. до эксперимента, фенобарбитал - 80 мг/кг трехкратно, внутривенно, каждые 24., последняя инъекция производилась за 48 ч. до эксперимента; кальция малат (250 мг/кг массы) и натрия сукцинат (100 мг/кг массы) - внутривенно через 3 ч. после воспроизведения инфаркта миокарда или внутрь трехкратно через каждые 24 ч. перед моделированием хлоркальциевой аритмии.

Хлоркальциевую модель аритмии воспроизводили по методу *M. A. Malinow* (1953), аконитиновую - по З.П.Сеновой (1966), острый питуитрин-изадринный инфаркт миокарда - по Е.М.Дмитриевой и соавт. (1983). ED_{50} и LD_{50} новокаинамида и ацетилновокаинамида определяли по методу В.В.Прозоровского (1978). Терапевтический индекс вычисляли как отношение LD_{50} к ED_{50} . Противоаритмическую эффективность новокаинамида и ацетилновокаинамида при экспериментальном инфаркте миокарда оценивали по средней эффективной дозе, по соотношению случаев положительных и отрицательных результатов применения антиаритмиков, по выживаемости животных.

Содержание ионов Na^+ и K^+ в плазме, эритроцитах и миокарде

определяли методом пламенной фотометрии, концентрацию адениловых нуклеотидов в эритроцитах и миокарде исследовали методом тонкослойной хроматографии на пластинах "Силуфол", энергетический заряд рассчитывали: $\frac{\text{Конц. АТФ} + 1/2 \text{ Конц. АДФ}}{\text{Сумма нуклеотидов}}$ * Уровень новокаинамида и ацетилновокаинамида в плазме, эритроцитах и миокарде исследовали по методу А.М. Тимофеевой (1944). Степень связывания новокаинамида и ацетилновокаинамида с альбумином изучали *in vitro*. Элиминацию антиаритмических соединений с мочой исследовали по методу В.В. Дунаева и Д.Ф. Крылова (1969). Изучение процессов комплексообразования изучаемых соединений с компонентами биомембран (фосфатидилхолином, глюкозаминном, аминокислотами) и ионами биометаллов Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также между собой проводили методом электронной ультрафиолетовой спектроскопии с регистрацией спектров на спектрофотометре марки "Спекорд-М40" (фирмы Карл Цейс Йена, ГДР). Результаты экспериментов обрабатывали статистически, значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента, производили корреляционный и однофакторный дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что ацетилновокаинамид оказывает противоритмическое действие, отличающееся по механизму от такового новокаинамида. Экспериментальные данные свидетельствуют о меньшей токсичности и эффективности ацетилновокаинамида в сравнении с новокаинамидом в условиях хлоркальциевой аритмии, что соответствует данным литературы (J.R. Atkinson et al, 1983). Однако по показателям терапевтического индекса эффективность ацетилновокаинамида существенно не отличается при хлоркальциевой аритмии и в 1,5 раза выше таковой новокаинамида при аконитиновой модели.

Исходя из этого возникло предположение, что особенности их антиаритмического действия заключаются в различном влиянии на трансмембранные ионные токи. Новокаинамид и ацетилновокаинамид предупреждали повышение концентрации ионов натрия под влиянием кальция хло-

рида и аконитина. Ацетилновокаиамид, в отличие от новокаиамид, снижал концентрацию ионов калия и предупреждал ее повышение в миокарде при введении хлорида, в то время как последний в большей степени повышал содержание внутриклеточного калия при хлоркальциевой аритмии. Полученные данные согласуются с данными литературы о способности новокаиамид ингибировать все три ионные токовые системы (Олейников В.Э. и соавт., 1965; *M. B. Vasquez*, 1986). Особенности механизма действия изучаемых антиаритмиков проявляются и во влиянии их на биоэлектрическую активность миокарда. Новокаиамид снижает проводимость по проводящей системе сердца (увеличение длительности интервалов PQ , $Q3$, $P3$ ЭКГ), возбудимость желудочков (снижение амплитуды зубца R), сократимость (увеличение индекса Макруза), автоматизм (увеличение интервала RR), увеличивает продолжительность фазы реполяризации и рефрактерного периода (удлинение интервалов ST и QT). Ацетилновокаиамид предупреждает функциональные сдвиги миокарда, происходящие под влиянием аритмогенов, а периоды реполяризации и рефрактерности сердечной мышцы увеличиваются.

Проведенный анализ изменений энергетического баланса кардио- и эритроцитов показал, что нарушение ритма сердечной деятельности связано с уменьшением концентрации АТФ, общего пула нуклеотидов и энергетического заряда клеток, а также увеличением содержания продуктов гидролиза АТФ. Профилактическое введение новокаиамид и ацетилновокаиамид предупреждает или уменьшает влияние аритмогенов на энергетический баланс, причем профилактическое действие ацетилновокаиамид при хлоркальциевой аритмии более выражено.

Указанные отличия фармакодинамических эффектов, возможно, связаны с физико-химическими особенностями. Ацетилновокаиамид, содержащий ацетатгруппу в ароматической части молекулы, образует более прочные комплексы с ионами биометаллов Ca^{2+} и Mg^{2+} , компонентом липидной части биомембран - фосфатидилхолином и менее прочные комплексы с аминокислотами. Этим можно объяснить более благоприятное воздействие ацетилновокаиамид на энергетический обмен при хлоркаль-

циевой аритмии, а также противоположное новокаинамиду влияние на содержание внутриклеточного калия (М.А.Дулпис, Н.И.Кудряшова, 1983; М.Б.Волькенштейн и соавт., 1985; В.М.Самвелян, В.М.Львов, 1983; И.С.Чекман и соавт., 1981).

Эффективная концентрация ацетилновокаинамида в плазме, эритроцитах и миокарде равна таковой новокаинамида, хотя доза ацетилновокаинамида при хлоркальциевой аритмии выше, чем новокаинамида (табл. I).

Таблица I

Эффективные концентрации новокаинамида (НА) и ацетилновокаинамида (АНА) в миокарде (мкг/г ткани)

Условия эксперимента:	Контроль : НА	Натрия салицилат : АНА	Фенобарбитал : НА	Фенобарбитал : АНА
Хлоркальциевая аритмия	43,1 _± 6,3	49,8 _± 14,5	93,3 _± 4,0	137 _± 23x
Аконитиновая аритмия	93,5 _± 6,1	96,5 _± 10,5	105 _± 16	190 _± 29xx
				III _± 26
				I32 _± 30
				I46 _± 65
				I58 _± 8x

Возможно, это связано с более высокой способностью ацетилновокаинамида связываться с белками плазмы. В опытах *in vitro* установлено, что связывание ацетилновокаинамида с альбумином человека более интенсивно, чем новокаинамида. Ацетилновокаинамид, в отличие от новокаинамида, практически не подвергается биотрансформации, следовательно, период полужизни более длительный (Bl Kamath, A. Yasovi, 1980), в связи с чем более стабилен антиаритмический эффект.

Увеличение дозы новокаинамида способствует снижению плазменного клиренса как за счет уменьшения выведения почками, так и биотрансформации, что повышает риск развития токсических осложнений. У более старших животных биотрансформация происходит быстрее и может явиться причиной нестабильности антиаритмического эффекта.

Калий-натриевый коэффициент, общий пул нуклеотидов и энерге-

Тический заряд миокарда коррелируют с соответствующими показателями эритроцитов. Эти данные являются экспериментальным обоснованием для косвенной оценки электролитного и энергетического обменов в миокарде на основании результатов исследования таковых в эритроцитах. Для косвенной оценки содержания антиаритмиков в миокарде предпочтительнее ориентироваться на определение концентраций в плазме и эритроцитах, коэффициент корреляции которых наиболее высокий. Достоверная корреляционная связь между содержанием препаратов в эритроцитах и изменением показателей ЭКГ более прочная, чем между концентрацией в плазме и параметрами ЭКГ.

Предварительное назначение натрия салицилата увеличивает токсичность новокаинамида, а также снижает эффективность ацетилновокаинамида в 1,8 раза при хлоркальциевой аритмии. Антиаритмическая активность новокаинамида возрастает в 1,3 раза при аконитиновой аритмии. Натрия салицилат вытесняет ароматические амины из белковосвязанных комплексов и повышает содержание свободной фракции в биологических средах (табл. I), уменьшает почечную элиминацию, увеличивает ацетилирование новокаинамида. Однако изменения эффективности антиаритмиков объяснить лишь изменением фармакокинетических параметров не представляется возможным.

Натрия салицилат увеличивает содержание солей натрия в организме (С.О. Андросова, И.М. Кутьрина, 1983) и тем самым уменьшает способность новокаинамида предупреждать повышение содержания внутриклеточного натрия в эритроцитах при обеих моделях аритмий, а ацетилновокаинамида - в кардиоцитах при хлоркальциевой аритмии. Этим, возможно, объясняется, что при сочетанном введении натрия салицилата и ацетилновокаинамида происходит замедление проведения импульса по проводящей системе сердца (увеличение интервала PQ), укорочение фазы реполяризации (уменьшение интервала ST) и рефрактерного периода (снижение длительности интервала QT). При предварительном введении натрия салицилата протективное действие новокаинамида увеличивается. Изменение показателей ЭКГ под влия-

нием аритмогенов менее выражены. Однако натрия салицилат увеличивает отрицательный инотропный эффект новокаинамида (увеличение индекса Макруза); снижает концентрацию АТФ в 1,2 раза ($p < 0,001$) и увеличивает содержание АДФ в эритроцитах в 1,2 раза и миокарде в 1,3 раза ($p < 0,001$), ослабляет протективное действие новокаинамида и ацетилновокаинамида в отношении увеличения концентрации продуктов гидролиза АТФ в клетках в условиях хлоркальциевой аритмии, усиливает способность ацетилновокаинамида предупреждать снижение концентрации АТФ в миокарде и эритроцитах в условиях аконитиновой аритмии. Активное влияние натрия салицилата на энергетические и ионные процессы в клетке можно объяснить тем, что данное соединение образует устойчивые комплексы с аминокислотами белковых компонентов биомембран, а также ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Таким образом, сочетанное назначение ацетилновокаинамида и натрия салицилата является нежелательным. В то же время сочетанное применение новокаинамида и натрия салицилата при аконитиновой модели аритмии дало положительный эффект. Натрия салицилат ослабляет корреляционную взаимосвязь между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами изучаемых соединений, что затрудняет оценку эффективности антиаритмической терапии.

Фенобарбитал увеличивает токсичность новокаинамида в 2,1 раза ($p < 0,05$), что приводит к уменьшению его терапевтического индекса при обеих моделях аритмий. Этот эффект частично можно объяснить увеличением свободной фракции новокаинамида (табл. I) за счет вытеснения его фенобарбиталом из связи с белком. В то же время токсичность ацетилновокаинамида в аналогичных условиях не только не повышается, а значительно снижается, несмотря на уменьшение связывания с белком и увеличение деацетилирования. Полученные экспериментальные данные о способности фенобарбитала усиливать ацетилирование новокаинамида и деацетилирование ацетилновокаинамида согласуются с литературными данными о том, что фенобарбитал индуцирует цитохром P450, B5 клеток

печени, активизирует процессы микросомального окисления, увеличивает функцию других ферментов печени (Л.Е.Панин, И.Ф.Усынин, 1986; Г.И.Парамонова, 1986), в частности - ацелирование ароматических аминов (В.В.Дунаев и соавт., 1980). Снижение ED_{50} новокаинамида при аконитиновой аритмии можно объяснить уменьшением его белковосвязанной фракции в плазме. ED_{50} новокаинамида и ацетилновокаинамида в условиях хлоркальциевой аритмии имеют тенденцию к увеличению под влиянием фенобарбитала. Изменения токсичности и эффективности антиаритмических средств можно лишь частично объяснить сдвигами фармакокинетических параметров. Изучено их фармакодинамическое взаимодействие с фенобарбиталом. Ослабляется протективное действие новокаинамида и ацетилновокаинамида на увеличение содержания внутриклеточного натрия, особенно в эритроцитах при хлоркальциевой аритмии, возможно, вследствие того, что фенобарбитал значительно увеличивает концентрацию ионов натрия в плазме. Кроме того, фенобарбитал уменьшает содержание ионов калия в эритроцитах и миокарде, а также способствует их уменьшению в мышце сердца при действии новокаинамида в условиях хлоркальциевой аритмии. Не исключено, что с этим связано увеличение токсичности новокаинамида. Взаимодействие ацетилновокаинамида и фенобарбитала в отношении калиевых каналов проявляется синергоантагонизмом. В частности, при хлоркальциевой аритмии наблюдается снижение ионов калия в эритроцитах, но не в миокарде. При моделировании аконитиновой аритмии содержание ионов калия внутри клетки не изменяется, несмотря на то, что оба препарата, вводимые изолированно, снижают концентрацию ионов калия как в эритроцитах, так и в миокарде.

Фенобарбитал уменьшает профилактическое действие ацетилновокаинамида на замедление проводимости миокарда при хлоркальциевой аритмии. Увеличиваются интервалы ЭКГ: PQ , QT , ST . В то же время удлиняется период реполяризации, электрическая систола желудочков (удлиняются интервалы ST , QT).

Фенобарбитал снижает концентрацию АТФ в клетках ($p < 0,001$) и увеличивает содержание продуктов гидролиза АТФ. Эти изменения происходят, по-видимому, как за счет активации процессов распада макроэргических соединений клетки, так и усиления окислительного фосфорилирования, что согласуется с данными *J. Lahtela, E. A. Sotaniemi, (1985)* об усилении метаболизма глюкозы под влиянием фенобарбитала. Фенобарбитал ухудшает протективное действие новокаинамида и ацетилновокаинамида в отношении увеличения содержания продуктов гидролиза АТФ в эритроцитах и миокарде в условиях хлоркальциевой аритмии и улучшает профилактический эффект ацетилновокаинамида на сдвиги энергетического баланса при аконитиновой аритмии.

Модулирующее воздействие фенобарбитала на ионные и энергетические механизмы новокаинамида и ацетилновокаинамида обусловлено способностью его образовывать устойчивые комплексы с компонентами биомембран, а также биометаллов Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Таким образом, сочетанное применение новокаинамида и фенобарбитала нежелательно, а ацетилновокаинамида и фенобарбитала - целесообразно. В условиях насыщения организма фенобарбиталом сохраняются корреляционные взаимосвязи между показателями энергетического обмена в миокарде, между эффективными концентрациями препаратов в плазме, эритроцитах, миокарде, а также содержанием препаратов в эритроцитах и показателями ЭКГ, что обеспечивает возможность оценки эффективности и безопасности антиаритмической фармакотерапии.

В условиях моделирования питуитрин-изадринowego инфаркта миокарда новокаинамид и ацетилновокаинамид оказывают одинаковый купирующий антиаритмический эффект. Однако среднетерапевтическая доза ацетилновокаинамида превышает таковую новокаинамида в 3 раза, а выживаемость животных существенно возрастает ($p < 0,05$), в отличие от новокаинамида.

Средства метаболической коррекции ишемических поражений миокарда (глюкозо-инсулин-калиевая смесь, калия малат, натрия сукцинат

практически не влияют на эффективность новокаинамида и увеличивают антиаритмическую активность ацетилновокаинамида при инфаркте миокарда (табл.2) (на II, 6%; 2I, 1%; 54, 5% соответственно $p < 0,05$). Наибольший эффект выявляется при сочетании ацетилновокаинамида и натрия сукцината.

Таблица 2

Эффективность (%) новокаинамида (НА) и ацетилновокаинамида (АНА) при экспериментальном инфаркте миокарда

Название препарата:	Контроль:	Глюкозо-инсулин-калийевая смесь :	Калия малат :	Натрия сукцинат
НА	55,5	40,0	30,7	25,0
АНА	45,5	57,1	66,6	100x

Последовательное назначение средств метаболической терапии и новокаинамида приводит к снижению выживаемости животных, в то время как сочетание их с ацетилновокаинамидом подобного влияния не оказывает. Установлено, что калия малат увеличивает антиаритмический индекс ацетилновокаинамида в 3 раза в условиях хлоркальциевой модели. Терапевтический индекс новокаинамида в этих условиях снижается под влиянием калия малата и натрия сукцината.

Данные, полученные при исследовании взаимодействия калия малата и натрия сукцината с компонентами биомембран и ионами биометаллов, позволяют подтвердить о влиянии калия малата и натрия сукцината на метаболические процессы, а также предположить о воздействии калия малата на ионные каналы.

Необходимо отметить, что ацетилновокаинамид образует более прочные комплексы с фоновыми препаратами, чем новокаинамид, за исключением натрия салицилата. Стойкость комплексов ацетилновокаинамида с фоновыми препаратами растет в ряду: натрий салицилат < фенобарбитал < калия малат < натрий сукцинат. По мере увеличения константы устойчивости комплексов ацетилновокаинамида с натрий салицилатом,

Фенобарбиталом, калия малатом возрастает терапевтический индекс данного антиаритмика при хлоркальциевой аритмии. Наибольшая константа устойчивости обнаружена у комплексов ацетилновокаинамида с натрия сукцинатом, и это сочетание препаратов оказывает 100% антиаритмический эффект при инфаркте миокарда.

В Ы В С Д Ы

1. Ацетилновокаинамид, в отличие от новокаинамида, в 1,3 раза менее токсичен, повышает выживаемость животных при питуитрин-изадринном инфаркте миокарда, его терапевтический индекс соответствует таковому для новокаинамида при хлоркальциевой и в 1,5 раза выше при аконитиновой аритмиях.

2. Ацетилновокаинамид, подобно новокаинамиду, предупреждает наблюдаемые при аритмиях сдвиги энергетического обмена и содержания ионов натрия в клетках миокарда, но, в отличие от последнего, препятствует повышению концентрации ионов калия в миокарде при хлоркальциевой аритмии и уменьшает этот показатель при аконитиновой. Калий-натриевый коэффициент, общий пул нуклеотидов и энергетический заряд кардио- и эритроцитов корреляционно взаимосвязаны.

3. Эффективные концентрации ацетилновокаинамида в биологических средах соответствуют таковым новокаинамида. Увеличение дозы новокаинамида приводит к замедлению его элиминации за счет биотрансформации и выведения с мочой. Обнаружена корреляционная взаимосвязь терапевтических уровней препаратов в плазме, эритроцитах и миокарде с калий-натриевым коэффициентом, энергетическим зарядом клеток, показателями ЭКГ, которая может быть использована в клинической практике для контроля эффективности и безопасности антиаритмической терапии.

4. Натрия салицилат снижает эффективность ацетилновокаинамида за счет уменьшения его протекторного действия на увеличение концентрации ионов натрия в миокарде при хлоркальциевой аритмии, способствует снижению концентрации ионов калия в миокарде при введении новокаинамида в тех же условиях. Натрия салицилат устраняет про-

филактический эффект новокаинамида и ацетилновокаинамида на изменение энергетического обмена в миокарде при хлоркальциевой аритмии и улучшает протекторное действие ацетилновокаинамида в отношении этих показателей при аконитиновой аритмии.

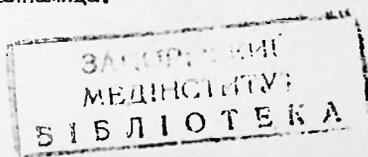
5. Натрия салицилат увеличивает эффективные концентрации новокаинамида и ацетилновокаинамида в плазме, эритроцитах и миокарде путем вытеснения их из связи с белком, замедления выведения с мочой, повышения ацетилирования ариламинов; ослабляет взаимозависимость показателей ЭКГ, электролитного и энергетического баланса с терапевтическим уровнем новокаинамида и ацетилновокаинамида.

6. Фенобарбитал снижает терапевтический индекс новокаинамида и повышает таковой ацетилновокаинамида при аконитиновой аритмии, способствует снижению концентрации ионов калия в миокарде в условиях применения новокаинамида и ацетилновокаинамида при хлоркальциевой модели, а также препятствует снижению этого показателя в условиях применения ацетилновокаинамида при аконитиновой аритмии. Фенобарбитал увеличивает эффективные концентрации новокаинамида и ацетилновокаинамида в миокарде, а также содержание ацетилновокаинамида в плазме, эритроцитах при хлоркальциевой аритмии, вытесняет ариламины из белковосвязанных комплексов, увеличивает их биотрансформацию.

7. Фармакодинамические эффекты новокаинамида и ацетилновокаинамида находятся в сильной корреляционной взаимосвязи с их концентрацией в эритроцитах и миокарде, но не в плазме.

8. Калия малат в 2,2 раза увеличивает эффективность ацетилновокаинамида при хлоркальциевой аритмии и на 22% в условиях экспериментального инфаркта миокарда. Токсичность новокаинамида возрастает в 1,3 раза.

9. Натрия сукцинат значительно увеличивает антиаритмическую активность ацетилновокаинамида при экспериментальном инфаркте миокарда, а также - токсичность новокаинамида.



10. Результаты проведенных исследований служат экспериментальным обоснованием для применения в клинической практике сочетания новокаинамида с натрия салицилатом, ацетилновокаинамида с фенобарбиталом, калия малатом, натрия сукцинатом с целью более рациональной пролонгированной и безопасной фармакотерапии нарушений сердечного ритма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования эффективности и безопасности антиаритмической терапии новокаинамидом и ацетилновокаинамидом целесообразно измерение концентрации препарата в плазме, эритроцитах, определение калий-натриевого коэффициента плазмы и эритроцитов, показателей энергетического баланса эритроцитов, а также исследование их корреляционных взаимосвязей.

2. Для обеспечения безопасности длительной антиаритмической терапии следует определять фенотип ацетилирования у больных. Медленным ацетилираторам, а также лицам с пониженным артериальным давлением, ишемической болезнью сердца, декомпенсацией сердечной деятельности рекомендуется назначение ацетилновокаинамида.

3. При необходимости в клинической практике антиаритмическую терапию ацетилновокаинамидом рекомендуется сочетать с назначением фенобарбитала, натрия сукцината, калия малата.

4. Совместное применение новокаинамида с фенобарбиталом, калия малатом, натрия сукцинатом, а также ацетилновокаинамида с натрия салицилатом является нежелательным.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Береговая Е.Г. Влияние салицилата натрия и магнитного поля на связывание новокаинамида с белками крови // Тез. докл. V съезда фармакологов Украинской ССР. - Запорожье, 1985. - С. 15.

2. Береговая Е.Г. Элиминация новокаинамида с мочой у крыс // Тез. докл. I межинститут. обл. конф. молодых ученых. - Запорожье, 1985. - С. 12-13.

3. Береговая Е.Г. Связывание новокаинамида и его метаболита-
N - ацетилновокаинамида с белками плазмы крови//Тез. докл. II меж-
институт. обл. конф. молодых ученых. - Запорожье, 1987. - С. 9.

4. Береговая Е.Г. Сравнительная оценка влияния новокаинамида
и ацетилновокаинамида на электролитный баланс//Тез. докл. объединен-
ной конференции рационализаторов и изобретателей научных и лечеб-
ных учреждений г. Запорожья. - Запорожье, 1988. - С. 9.

5. Береговая Е.Г. Ацетилирование новокаинамида в условиях
его совместного назначения с натрия салицилатом//Фармакология и
токсикология. - Киев: Здоровья, 1988. - Вып. 23. - С. 86-88.

6. Береговая Е.Г. Изменение энергетического заряда кардиоцитов
и эритроцитов при аритмии и профилактическом введении новокаинамида
и ацетилновокаинамида//III межинститут. обл. конф. молодых ученых и
специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практи-
ческой медицины (Тез. докл. к предстоящей конференции. г. Запорожье,
26-27 мая 1988 г.). - Запорожье, 1988. - С. 12.

7. Стец В.Р., Береговая Е.Г. Антиаритмическая активность хина-
зопирин и препарата Е//III съезд кардиологии УССР. Тез. докл. г. Чер-
новцы, 12-14 октября, 1988 г. - Киев, 1988. - С. 174-175.

8. Береговая Е.Г., Тишкин В.С. Влияние средств метаболической
коррекции инфаркта миокарда на эффективность антиаритмической те-
рапии//Молодые ученые и специалисты-реализации региональных целе-
вых комплексных программ, ускорению научно-технического прогресса,
активизации НТТМ (Тез. докл. III обл. конф. молодых ученых, специ-
алистов, новаторов производства, организаторов НТТМ) г. Запорожье,
13-15 октября 1988 г. - Запорожье, 1988. - С. 173-174.

9. Повышение толерантности тканей к гипоксии путем коррекции
клеточного метаболизма/В.В. Дунаев, П.Г. Гафт, И.М. Белый, И.п. Башкин,
Е.Г. Береговая, Е.И. Евдокимов//Фармакология и научно-технический
прогресс. Тез. докл. VI Всесоюзного съезда фармакологов, г. Ташкент,
25-27 октября. - Ташкент, 1988. - С. 120.

