

Чекман І. С., Французова С. Б.,  
Горчакова Н. О., Антоненко Л. І.,  
Ткаченко О. П., Олійник С. А.,  
Ніженковська І. В.

## ВПЛИВ СУФАНУ ПРИ СУБЛІНГВАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ НА КАРДІОГЕМОДИНАМІКУ КРОЛІВ У НОРМІ ТА ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ

*Порівнювали вплив нового неглікозидного кардіотоніка з кардіопротекторними властивостями суфану при сублінгвальному та внутрішньовенному введенні в дозі 50 мг/кг на кардіогемодинаміку інтактних кролів та кролів з гемічною гіпоксією. Встановлено, що в обох випадках препарат викликає помірну активацію скорочувальної активності міокарду як у інтактних кролів, так і з гемічною гіпоксією. В умовах гемічної гіпоксії суфан покращує показники гемодинаміки, не порушує ритму серцевих скорочень, вибірково поліпшує розслаблення міокардіальних волокон. Зіставлення дії суфану при внутрішньовенному та сублінгвальному введеннях свідчить про ідентичність ефекту як за силою прояву, так за часом виникнення. Отримані дані доводять перспективність сублінгвального застосування суфану для корекції кардіогемодинамічних порушень при гіпоксичних станах.*

### Вступ

Зацікавленість неглікозидними кардіотоніками, яка значно зросла в останнє десятиріччя, зумовлена обмеженою результативністю терапії серцевими глікозидами, а також їх побічними ефектами. Нашу увагу привернув суфан — препарат, який є похідним янтарної кислоти. Його позитивна ілотропна дія досліджена на ізольованих папілярних м'язах шура та людини [2], а також на здорових тваринах та за умов експериментальної гострої серцевої недостатності [3,7]. Крім того, суфан виявляє антигіпоксичні та кардіопротекторні властивості, зменшуючи зумовлені гіпоксією метаболічні порушення [1]. Нами у попередніх дослідженнях встановлено, що при внутрішньовенному та ректальному введенні препарат викликає помірну активацію скорочувальної активності міокарду як у інтактних кролів, так і з гемічною гіпоксією [6].

Мета роботи — порівняти вплив суфану при сублінгвальному та внутрішньовенному введенні на показники кардіогемодинаміки кролів у нормі та за умов гемічної гіпоксії.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 28 кролях породи шиншила. Всі тварини були поділені на 4 групи по 7 у кожній: 1) інтактні кролі, яким суфан вводили внутрішньовенно у вигляді 5%-ного ампульного розчину в дозі 50 мг на 1 кг маси тіла; 2) інтактні кролі, яким суфан вводили сублінгваль-

но у вигляді таблеток по 0,05 г у тій же дозі; 3—4) тварини з гемічною гіпоксією, викликаною підшкірним введенням натрію нітриту ( $\text{NaNO}_2$ ) у дозі 80 мг/кг, яким суфан вводили внутрішньовенно та сублінгвально відповідно в тій же дозі. В двох останніх групах після фіксації вихідних величин вводили нітрит натрію з наступною реєстрацією даних протягом 60 хв. Потім вводили суфан і досліджувані показники фіксували у ті ж інтервали часу, що й у інтактних тварин протягом двох год.

Вивчали стан системного артеріального тиску (систоличного, діастолічного, пульсового) та внутрішньосерцеву гемодинаміку (лівий шлуночок). Визначали зміни максимального тиску лівого шлуночка ( $P_{max}$ ) та його похідної, що характеризує максимальну швидкість скорочення ( $dp/dt_{max}$ ) та розслаблення ( $dp/dt_{min}$ ) шлуночка. Паралельно реєстрували біоелектричну активність міокарду (ЕКГ) у двох стандартних відведеннях. Показники реєстрували на "Мінгографі-34" ("Eleta", Швеція) з використанням техніки катетеризації серця. У інтактних кролів запис кривих здійснювали до введення суфану (вихідні дані) та через 5, 15, 30, 60 і 120 хв. після нього. Системний артеріальний тиск реєстрували двічі — до початку дослідження (вихідні величини) та по його завершенні.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента [4].

## Результати та обговорення

Встановлено, що одноразове внутрішньовенне та сублінгвальне введення суфану у терапевтичній дозі викликає в інтактних кролів однакові зміни (підвищення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки), що відмічається вже через 5 хв. Пік змін припадає на 15-ту хвилину дії препарату. Максимальний тиск при цьому у лівому шлуночку підвищується на 25—27 %, скорочувальна активність міокарду — на 27—31 %, максимальна швидкість його розслаблення збільшується на 33—34 %. Подібні зміни спостерігаються упродовж 60 хв. Наприкінці 2-ї години  $P_{\max}$  та швидкість розслаблення ще перевищують вихідний рівень на 17—23 % та 17—19 % відповідно, скорочувальна активність практично відповідає нормі. Інотропний ефект суфану супроводжується деяким зменшенням частоти серцевих скорочень (на 7—10 % до кінця 1-ї години та на 7—8 % — до кінця 2-ї години) та незначним подовженням інтервалу PR (на 11,5 та 8,2 % при внутрішньовенному та ректальному введенні відповідно). З боку інших показників ЕКГ змін не виявлено. Результати проведених досліджень наведено в табл. 1.

Введення натрію нітриту зумовлює розвиток гемічної гіпоксії, пов'язаної зі зниженням киснезв'язувальної властивості гемоглобіну. Вже через 5 хв. після введення виявляються різкі зміни досліджуваних показників (табл. 2 та 3). Найвираженіший депресивний гемодинамічний ефект в умовах гіпоксії відмічено на 15-й хв. Системний артеріальний тиск на цей момент знижується на 46—48 %, діастолічний — на 61—64 %, пульсовий — зростає на 28—32 %. Систолічний тиск у лівому шлуночку падає на 49—53 %, скорочувальна активність міокарду — на 48—50 %, швидкість розслаблення — на 49 %. З 30-ї хвилини досліджувані параметри починають поступово нормалізуватись, проте і через 1 год. їх рівень залишається нижчим за вихідний на 32—68 %. На цьому фоні внутрішньовенне та сублінгвальне введення суфану сприяє певному покращенню досліджуваних показників. Максимальний ефект відмічається через 60 хв.  $P_{\max}$  лівого шлуночка нижчий від вихідного на 24—29 %, скорочувальна активність — на 31—47 %, швидкість розслаблення — на 15—18 %. Проте до 2-ї години відбувається повторне погіршення стану системної та внутрішньосерцевої гемодина-

Таблиця 1

Вплив внутрішньовенного та сублінгвального введення суфану (50 мг/кг) на кардіогемодинаміку інтактних кролів ( $n = 7$  в кожній групі), мм рт. ст.

Показник		Вихідні значення	Час після введення суфану (хв)				
			5	15	30	60	120
Внутрішньовенне введення							
Системний артеріальний тиск	сист.	141±6,8	-	-	-	-	135±5,8
	діаст.	112±5,9	-	-	-	-	81±6,1*
	пульс.	32±3,0	-	-	-	-	48±4,1*
Лівий шлуночок	$P_{\max}$	102±7,9	111±7,8	129±7,6*	130±7,2*	126±7,2*	125±7,1*
	+dp/dt	1459±29,5	1564±38,7*	1905±39,1*	1701±38,2*	1701±34,5*	1402±38,8
	-dp/dt	1068±24,3	1249±27,1*	1418±35,7*	1421±35,7*	1463±38,2*	1270±49,0*
ЧСС (уд./хв.)		231±7,9	241±6,9	238±8,1	230±5,9	215±5,5*	214±6,1*
Сублінгвальне введення							
Системний артеріальний тиск	сист.	122±7,3	-	-	-	-	112±6,9
	діаст.	83±6,2	-	-	-	-	58±5,2*
	пульс.	39±3,2	-	-	-	-	57±4,6*
Лівий шлуночок	$P_{\max}$	123±8,1	112±8,9	154±7,9	154±7,1*	155±7,6*	144±6,2*
	+dp/dt	1618±36,9	1754±35,3*	2060±41,3*	1932±41,5*	1849±31,4*	1674±41,3
	-dp/dt	990±23,5	1145±23,6*	1330±37,9*	1282±34,1*	1338±42,3*	1161±44,2*
ЧСС (уд./хв.)		230±8,2	225±7,8	225±8,1	230±6,9	207±5,3*	211±4,6

\* Тут і в табл. 1—3  $p < 0,05$  стосовно вихідних даних.

Таблиця 2

Вплив внутрішньовенного введення суфану (50 мг/кг) на кардіогемодинаміку кролів в умовах гемічної гіпоксії ( $\text{NaNO}_2$ , 80 мг/кг;  $n = 7$ ), мм рт. ст.

Показник		Вихідні значення	Час після введення $\text{NaNO}_2$ , хв				Час після введення суфану, хв				
			5	15	30	60	5	15	30	60	120
Системний артеріальний тиск	сист.	132±5,8	79±4,1*	71±5,1*	-	-	-	-	-	-	83,1±5,5*
	діаст.	106±6,2	51±4,8*	41±4,2*	-	-	-	-	-	-	66±5,3*
	пульс.	25±5,1	29±3,9	32±3,5*	-	-	-	-	-	-	17,6±4,2
Лівий шлуночок	Pmax	114±8,9	91±4,8	54±6,8*	53±4,8*	74±5,2*	76±6,1*	81±5,8*	79±6,1*	87±5,9*	79±6,2*
	+dp/dt	1159±40,1	969±28,6*	600±5,4*	721±22,0*	782±18,3*	761±19,2*	747±21,1*	731±19,2*	794±24,0*	741±25,1*
	-dp/dt	781±22,4	661±22,2*	400±21,0*	459±21,0*	511±37,0*	569±28,7*	581±28,1*	583±25,6*	641±32,2*	609±29,2*
ЧСС (уд./хв.)		236±7,9	217±7,8*	211±8,9*	223±12,1	202±11,1*	195±8,7*	193±7,8*	193±8,1*	189±5,8*	203±7,4*

Таблиця 3

Вплив сублінгвального введення суфану (50 мг/кг) на кардіогемодинаміку кролів в умовах гемічної гіпоксії ( $\text{NaNO}_2$ , 80 мг/кг;  $n = 7$ ), мм рт. ст.

Показник		Вихідні значення	Час після введення $\text{NaNO}_2$ , хв				Час після введення суфану, хв				
			5	15	30	60	5	15	30	60	120
Системний артеріальний тиск	сист.	136±6,1	75±4,2*	70±4,9*	66±3,8*	46±4,4*	74±4,9*	65±5,4*	67±5,8*	89±6,2*	82±5,2*
	діаст.	83±5,3	42±4,7*	30±4,4*	42±5,1*	30±4,7*	49±5,2*	42±4,8*	44±4,9*	50±5,3*	52±5,3*
	пульс.	42±6,1	47±5,2	55±4,1	52±3,4*	50±7,4*	48±7,2	45±6,5	40±8,1	37±7,5	32±6,9
Лівий шлуночок	Pmax	142±9,4	133±8,6	72±6,2*	62±6,3	61±4,8*	77±5,3*	75±6,3*	84±5,3*	101±6,2*	93±4,5*
	+dp/dt	2222±44,7	1782±37,2*	1100±35,9*	809±27,9*	721±28,3*	936±34,6*	973±44,1*	1164±38,5*	1178±49,6*	1067±59,2
	-dp/dt	1076±27,1	928±17,6*	550±24,4*	566±22,7*	735±34,1*	803±35,2*	827±24,9*	843±31,8*	911±32,6*	833±31,1*
ЧСС (уд./хв.)		265±8,0	240±6,8*	232±8,4*	254±52,6	223±9,8*	217±9,1*	211±8,6*	208±8,9*	202±9,6*	248±7,2*

міки. Біоелектрична активність міокарду суттєвих змін не зазнає.

Отже, суфан як при внутрішньовенному, так і при сублінгвальному введенні в дозі 50 мг/кг викликає у кролів інтактних та з гемічною гіпоксією помірну активацію скорочувальної активності міокарду, що супроводжується незначним порідшанням ЧСС. За умов гемічної гіпоксії суфан покращує показники гемодинаміки, не порушує ритму серцевих скорочень, вибірково поліпшує розслаблення міокардіальних волокон. Дія суфану досить тривала. Цей факт, мабуть, зумовлений послідовним включенням суфану до енергетичного та пластичного обмінів. Янтарна кислота нормалізує вміст аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, флавопротеїнів, нікотинамідних коферментів, активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, кетоглутаратде-

гідрогенази, які порушуються в умовах гіпоксії [5]. Виявлений нами не надто виражений ефект суфану дозволяє уникнути надмірного збільшення потреби міокарда в кисні, що забезпечує економний режим роботи серця при гіпоксії, зберігає енергетичні ресурси, а це, в свою чергу, сприяє збільшенню його скорочувальної здатності. Зіставлення дії суфану при внутрішньовенному та сублінгвальному введенні свідчить про ідентичність ефекту як за силою прояву, так і за часом виникнення. Отримані дані узгоджуються з результатами наших попередніх досліджень, як ми встановлено ідентичність ефекту суфану при внутрішньовенному та ректальному застосуванні [6], і свідчать про перспективність сублінгвального застосування суфану як засобу корекції не тільки метаболічних, але й кардіогемодинамічних порушень при гіпоксичних станах.

1. Горчакова Н. О., Олійник С. А., Ткаченко О. П., Ніженковська І. В. Вивчення адаптогенних властивостей натрію сукцинату та суфану // Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія: Матеріали Міжнар. конф. та Приельбурських Бесід, присвячених 50-річчю наукової діяльності та 80-річчю з дня народження доктора медичних наук, професора, акад. Нью-Йоркської академії наук Колчинської Асі Зеліківни (Київ, 10—12 червня, Терскол, 6—12 серпня 1998 р.).— Київ, 1998.— С. 65—66.

2. Горчакова Н., Плиська О., Олійник С. та ін. Позитивний інотропний ефект суфану на ізольовані структури міокарду щура і людини / Матеріали VII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств (16—20 серпня 1998 року, Ужгород, Україна) // Укр. медичні вісті.— 1998.— Т. 2.— № 1—2 (59—60).— Ч. 2.— С. 152—153.

3. Гриневич О. Й., Чекман І. С., Французова С. Б. та ін. Вплив нового неглікозидного кардіотоніку "суфан" на головні показники гемодинаміки у кролів // Доп. АН України.— 1992.— № 5.— С. 141—143.

4. Иванов Ю. И., Погорелюк О. Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам.— М.: Медицина, 1990.— 224 с.

5. Кондрашова М. Н. Выявленные и намечившие вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой // Терапевтическое действие янтарной кислоты: Матер. науч. конф.— Пушкин 1976.— С. 8—30.

6. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Французова С. та ін. Вплив суфану за різних шляхів введення на кардіодинаміку кролів у нормі та при гемічній гіпоксії // Буковинський медичний вісник.— 1999.— Т. 3.— № 4.— С. 205—209.

7. Чекман І. С., Гудивок Я. С., Горчакова Н. О. та ін. Вплив нового неглікозидного кардіотоніку суфану на перебіг гострої серцевої недостатності // Ліки.— 1994.— № 6.— С. 36—41.

*Chekman I. S., Frantsuzova S. B., Gorchakova N. A., Antonenko L. I., Tkachenko A. P., Oliylyk S. A., Nizenkovska I. V.*

## **THE INFLUENCE OF SUPHAN AT SUBLINGUAL WAY OF USING ON CARDIOHAEMODYNAMICS OF INTACT RABBITS AND RABBITS WITH HAEMATIC HYPOXY**

The influence of new non-glycoside cardiotoxic drug suphan with cardioprotective properties suphan at intravenous and sublingual ways of using (50 mg/kg) on cardiohaemodynamics in normal rabbits and rabbits with haematic hypoxia was studied. It was established that in both ways of introduction suphan made in normal rabbits and in rabbits with haematic hypoxia some activation of contractive function of myocardium. In hypoxic condition suphan made haemodynamics parameters better, made no disturbances of heart contraction rhythms. The action of suphan is so long. The action of suphan at intravenous and sublingual using is equal. The received data talks about perspective of suphan sublingual using for correction of cardiohaemodynamics disturbances at hypoxic conditions.