

## Влияние фуксамета на системное артериальное давление и дыхание у нормотензивных кошек

И.В.Киреев, Ю.Ф.Крылов, Б.А.Самура

Национальный фармацевтический университет,  
Московский государственный медико-стоматологический университет  
Харьков, Украина, Москва, Россия

**В** острых опытах на кошках в условиях этиминал-натриевого (50 мг/кг) наркоза проведено изучение влияния фуксамета на системное артериальное давление. Установлено, что фуксамет не оказывает кратковременного гипертензивного эффекта, обладает умеренным гипотензивным действием, что является его преимуществом перед клофелином, оказывает более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с папаверина гидрохлоридом, а также вызывает периферическое миотропное сосудорасширяющее действие в опытах на изолированных сосудах задних конечностей лягушки и изолированного уха кролика.

**Ключевые слова:** фуксамет, системное артериальное давление.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время важной проблемой современной медицины является лечение гипертонической болезни. Непрямое вазодилатирующее действие оказывают  $\alpha$ -адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, активаторы калиевых каналов, антисеротониновые, а также препараты, обладающие спазмолитическим действием (папаверин, дротаверин и др.) [4, 8, 13]. Особое внимание исследователей привлекают также периферические вазодилататоры, которые являются эффективными средствами при лечении гипертонической болезни и купировании гипертонических кризов [5, 9, 12]. Периферические вазодилататоры могут значительно понизить системное артериальное давление,

вызвать коллаптоидное состояние, ухудшить кровоснабжение миокарда, желудочковую экстрасистолию, запор, сонливость, повышение в крови трансаминаз, возможна частичная или полная антриовентрикулярная блокада [10, 14].

Известно, что кофеин обладает умеренным миотропным спазмолитическим действием, а его прямое действие на кровеносные сосуды сопровождается расслаблением гладкой мускулатуры сосудистой стенки, что связано с его влиянием на эндотелий [5, 11]. В связи с этим поиск новых вазодилататоров является целесообразным. Среди различных классов органических веществ наше внимание привлекли впервые синтезированные производные ксантина [7].

Ранее проведенными исследованиями на крысах было установлено, что среди изученных замещенных и конденсированных производных ксантина было выявлено биологически активное соединение фуксамет, диуретический эффект которого превосходит действие гипотиазида [2].

Целью данной работы было изучение влияния на системное артериальное давление у кошек отобранного соединения — 1-фурил-2-метил-6- $\beta$ , $\gamma$ -диоксипропил-8-метилимидазо(1,2-f) ксантин (условное название — фуксамет).

Работа выполнена по программе научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фуксамет представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, растворим в воде, легко растворим в диметилфосфамиде, растворим в спирте при нагревании, практически не растворим в эфире, хлороформе, ледяной уксусной кислоте, температура плавления — 215-217°C (с разл.).

Действие фуксамета на артериальное давление (АД) исследовали в острых опытах на кошках в условиях этаминал-натриевого (50 мг/кг) наркоза. Для предупреждения свертывания крови внутривенно вводили гепарин из расчета 1000 ЕД/кг. АД регистрировали в общей сонной артерии при помощи ртутного манометра Людвиг. Одновременно, используя писчик капсулы Маррея, регистрировали амплитуду и частоту дыхательных движений. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) проводили во втором стандартном отведении на электрокардиографе ЭКГТ-04 с перьевой записью на теплочувствительной диаграммной ленте. В первом и третьем отведении действие изучаемых препаратов проявлялось менее выражено, чем во втором стандартном отведении, поэтому анализ проводили на основе данных ЭКГ во втором отведении.

Исследуемые препараты растворяли в стерильном физиологическом растворе и вводили в бедренную вену. Гипотензивную активность сравнивали с действием папаверина гидрохлорида и клофелина [6].

Для исследования миотропного действия фуксамета была использована методика Кравкова-Писемского на сосудах изолированных задних конечностей лягушки и изолирован-

ного уха кролика. Исследования проведены в осеннее время на лягушках *Rana esculenta* массой 55-85 г и сосудах изолированного уха кролика. Через сосуды пропускали раствор Рингера-Локка, а затем перфузировали фуксамет, растворенный в питательной жидкости Рингера-Локка.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых применяют для экспериментальных и других научных целей [1].

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, разницу считали достоверной при  $p < 0,05$  [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты приведены в табл. 1. Установлено, что у нормотензивных кошек через 5 мин. после внутривенного введения фуксамета в дозе 10 мг/кг наблюдали снижение АД на 26,4 мм рт.ст.

Через 5 мин. после внутривенного введения фуксамета в дозе 10 мг/кг наблюдали снижение АД на 26,4 мм рт.ст. с одновременным увеличением амплитуды дыхательных экскурсий, за-

ТАБЛИЦА 1

Влияние фуксамета на системное артериальное давление у кошек

Статистический показатель	АД (мм рт.ст.) после введения препаратов через ... мин.							
	Исходное	5	15	30	45	60	75	90
	<b>Внутривенно фуксамет в дозе 10 мг/кг</b>							
M	132,0	105,6	114,5	125,0	132,0	132,0	132,0	132,0
m	4,6	4,9	5,1	5,2	4,8	4,7	4,8	4,5
P		<0,01	<0,05	<0,35	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
	<b>Внутривенно фуксамет в дозе 20 мг/кг</b>							
M	134,0	96,0	105,0	115,5	125,0	134,0	134,0	134,0
m	5,2	5,1	6,2	6,3	4,6	4,4	4,3	4,1
P		<0,001	<0,01	<0,05	<0,21	<1,00	<1,0	<1,0
	<b>Внутривенно фуксамет в дозе 30 мг/кг</b>							
M	138,0	84,0	96,0	109,0	118,0	130,0	138,0	138,0
m	4,2	4,1	5,2	5,3	3,6	4,6	3,3	4,3
P		<0,001	<0,001	<0,004	<0,01	<0,26	<1,0	<1,0
	<b>Внутривенно клофелин в дозе 1 мг/кг</b>							
M	135,0	146,5	80,0	85,9	92,5	98,5	115,8	125,0
m	4,6	4,4	4,6	5,1	5,4	5,2	5,3	4,9
P		<0,13	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	<0,16
	<b>Внутривенно папаверина гидрохлорид в дозе 10 мг/кг</b>							
M	136,0	108	120	130	136,0	136,0	136,0	136,0
m	5,1	4,7	5,6	4,5	4,6	4,6	4,6	4,5
P		<0,01	<0,05	<0,75	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0

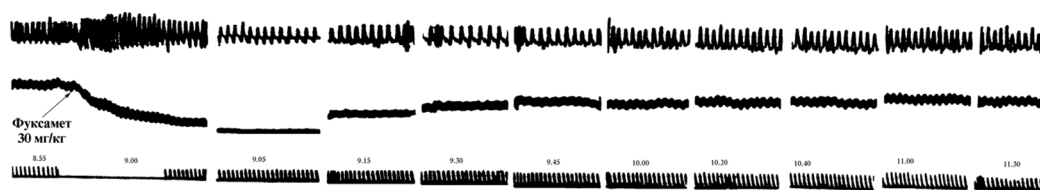


Рис. 1. Влияние фуксамета на АД кошки (опыт 46).  
Сверху вниз: запись дыхания, АД, отметка введения препарата и отметка времени 5 с.

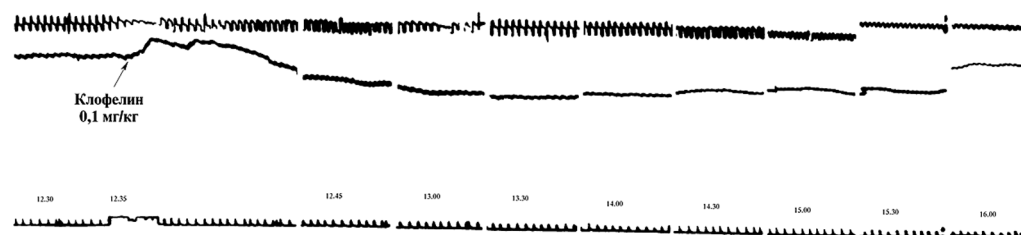


Рис. 2. Влияние клофелина на АД кошки (опыт 35).  
Сверху вниз: запись дыхания, АД, отметка введения препарата и отметка времени 5 с.

тем эти параметры постепенно восстанавливались до исходных величин в течение 40-45 мин. Выраженное гипотензивное действие отмечалось через 5 мин. после инъекции фуксамета в дозе 20 мг/кг, АД было ниже исходного уровня на 38 мм рт.ст. с одновременным учащением дыхания и увеличением амплитуды дыхательных экскурсий, затем эти показатели восстанавливались до исходных величин. Гипотензивный эффект наблюдали в течение 50-60 мин. Наибольший гипотензивный эффект был зарегистрирован через 5 мин. после введения фуксамета в дозе 30 мг/кг, АД снизилось на 54 мм рт.ст. с одновременным учащением дыхания и увеличением амплитуды дыхательных экскурсий в 1,5-2 раза. Данные показатели в большинстве опытов затем восстановились до исходных параметров в течение 65-75 мин. (рис. 1).

Гипотензивную активность фуксамета сравнивали с действием клофелина и папаверина гидрохлорида. После внутривенного введения клофелина в дозе 1 мг/кг наблюдали кратковременное повышение АД на 11,5 мм рт.ст. в течение 3-5 мин. Адреномиметический эффект, по-видимому, связан с возбуждением  $\alpha$ -адренорецепторов. Спустя 15 мин. АД было ниже исходного уровня на 55 мм рт.ст., затем оно постепенно восстанавливалось до исходного уровня в течение 120-150 мин. (рис. 2).

После внутривенного введения папаверина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг наблюдали снижение системного АД на 28 мм рт.ст. с одновременным статистически недостоверным ускорением ритма и амплитуды дыхательных движений. Гипотензивный эффект наблюдали в течение 30-40 мин.

Таким образом, фуксамет не вызывает кратковременного гипертензивного эффекта, обладает умеренным гипотензивным действием, что является его преимуществом перед клофелином и является более активным в сравнении с папаверина гидрохлоридом.

Для выяснения некоторых сторон механизма действия фуксамета нами были проведены опыты с использованием методики изолированных сосудов уха кролика и задних конечностей лягушки.

Результаты экспериментальных данных представлены в табл. 2. В опытах на сосудах изолированного уха кролика и сосудах изолированных задних конечностей лягушки фуксамет в концентрации 1:5000 вызывал наиболее выраженное расширение изолированных сосудов на 35,4% и 32,3% соответственно.

ТАБЛИЦА 2

**Влияние фуксамета на тонус сосудов изолированного уха кролика и задних конечностей лягушки**

Концентрация препарата	Расширение сосудов в % к исходной величине ( $M \pm m$ )	Доверительный интервал при $p = 0,05$
<b>Сосуды изолированного уха кролика</b>		
1: 1000	21,2 $\pm$ 1,33	18,0-24,4
1: 2500	27,9 $\pm$ 2,14	22,7-33,1
1: 5000	35,4 $\pm$ 3,17	27,6-43,2
<b>Сосуды изолированных задних конечностей лягушки</b>		
1: 1000	20,5 $\pm$ 1,42	17,0-24,0
1: 2500	25,4 $\pm$ 1,87	20,8-30,0
1: 5000	32,3 $\pm$ 2,18	27,0-37,6

Следовательно, фуксамет оказывает миотропное сосудорасширяющее действие в опытах на теплокровных и холоднокровных животных.

## ВИВОДИ

1. Фуксамет оказывает гипотензивное действие и не вызывает кратковременного гипертензивного эффекта, что является его преимуществом перед клофелином.

2. Фуксамет оказывает более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с папаверином гидрохлоридом.

3. В опытах на изолированных сосудах задних конечностей лягушки и изолированного уха кролика фуксамет вызывает периферическое миотропное сосудорасширяющее действие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. — 528 с.
2. Киреев И.В. Влияние фуксамета на водный диурез // Экспериментальная і клінічна медицина. — 2008. — №2. — С.59-61.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: РИА «Новая волна», 2008. — 1206 с.
5. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып.12, 2005 / Гл. ред. Г.Л.Вышковский. — М.: ООО «РЛС-2005». — 1503 с.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
7. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І.Романко, Д.Г.Іванченко, І.Б.Самура та ін. // Запорожский медицинский журнал. — 2006. — №3 (36). — С.142-146.
8. Boueiz A., Damarla M., Hassoun P.M. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2008. — Vol.294, №5. — P.L830-840.
9. Cardioinhibitory actions of clonidine assessed by cardiac vagal motoneuron recordings / E.Toader, A.Cividjian, N.Rentero et al. // J. Hypertens. — 2008. — Vol.26, №6. — P.1169-1180.
10. Landmesser U., Drexler H. Endothelial function and hypertension // Curr. Opin. Cardiol. — 2007. — Vol.22, №4. — P.316-320.
11. Microvascular display of xanthine oxidase and NADPH oxidase in the spontaneously hypertensive rat / F.A.DeLano, D.A.Parks, J.M.Ruedi et al. // Microcirculation. — 2006. — Vol.13, №7. — P.551-566.
12. Ong S.L., Zhang Y., Whitworth J.A. Reactive oxygen species and glucocorticoid-induced hypertension // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2008. — Vol.35, №4. — P.477-482.
13. Role of xanthine oxidase in dexamethasone-induced hypertension in rats / S.L.Ong, J.J.Vickers, Y.Zhang et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2007. — Vol.34, №5-6. — P.517-519.
14. Tail pinching-induced hindlimb movements are suppressed by clonidine in spinal cord injured mice / N.P.Lapointe, R.V.Ung, P.Rouleau et al. // Neurosci. — 2008. — Vol.122, №3. — P.576-588.

**І.В.Киреев, Ю.Ф.Крилов, Б.А.Самура.**  
**Вплив фуксамету на системний артеріальний тиск та дихання у нормотензивних кішок.**  
**Харків, Україна, Москва, Росія.**

**Ключові слова:** фуксамет, системний артеріальний тиск.

У гострих дослідках на кішках в умовах етамінального натрієвого (50 мг/кг) наркозу проведено вивчення впливу фуксамету на системний артеріальний тиск. Встановлено, що фуксамет не має короткочасного гіпертензивного ефекту, володіє помірною гіпотензивною дією, що є його перевагою перед клофеліном, проявляє більш виражений гіпотензивний ефект у порівнянні з папаверину гідрохлоридом, а також викликає периферичний міотропний судинорозширюючий ефект у дослідках на ізольованих судинах задніх кінцівок жаби та ізольованого вуха кроля.

**I.V.Kireev, Yu.F.Krylov, B.A.Samura. Influence of fukсамet on system arterial blood pressure in normotensive cats. Kharkiv, Ukraine, Moscow, Russia.**

**Key words:** fukсамet, systemic arterial blood pressure.

In acute experiment on cats in ethaminal sodium anesthesia (50 mg/kg) the influence of fukсамet on systemic arterial blood pressure was studied. It was showed, that fukсамet does not have short time hypertensive effect. It has moderate hypotensive effect, and it is its positive side vs. clonidine. Fukсамet has more intensive hypotensive effect vs. papaverine hydrochloride, and has peripheral myotropic vasodilating effect in experiments on isolated vessels of frog's leg and isolated rabbit's ear.

Надійшла до редакції 31.08.2009 р.