

## Отдел I. Оригинальные статьи.

Из Фармакологической лаборатории Казанского Ветеринарного Института.

### К вопросу о сочетанном действии дигиталина и камфоры на сердце при условии раздражения *n. vagi*.

Экспериментальное исследование преп. П. И. Попова.

Заинтересовавшись вопросом о синергизме лекарственных веществ, я поставил своей задачей изучение комбинированного действия веществ, которые в обыденной врачебной жизни объединены под одним названием „сердечных средств“, причем этим самым предполагается, что все они действуют в одном направлении—в смысле улучшения работы сердца. Несомненно, что все они действительно улучшают работу последнего, но до сих пор неясно, каким образом это происходит, особенно при совместном употреблении некоторых веществ указанной группы.

В литературе исследований относительно одновременного действия веществ на сердце имеется крайне мало. В частности, что касается работ, затрагивающих вопрос о комбинированном действии на сердце дигиталина и камфоры, то укажу прежде всего на работу Руднева<sup>1)</sup> (из школы проф. Н. П. Кравкова), который в своих опытах над изолированным сердцем теплокровных животных обнаружил, что смесь дигиталина и камфоры действует более сильно в смысле замедления ритма, в отношении же силы сокращений сердца от нее не только не получается суммарованного действия, но даже дигиталин при камфоре усиливает сердце менее, чем дигиталин *per se*. Важно отметить, что автор брал концентрации камфоры более высокие, чем концентрации дигиталина.

В последнее время по тому же вопросу работал с сердцем лягушки *Junken p<sup>n</sup>*<sup>2)</sup>, который отравлял сердце камфорой и следил за изменением производительности этого органа при камфоре и после воздействия наперстянки. Оказалось, что пониженная производительность от камфоры увеличивалась после применения

<sup>1)</sup> О комбинированном действии лекар. веществ на сердце. Дисс. 1910.

<sup>2)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1923. Bd. 96.

дигиталиса. В выводах автор указывает, что камфора по отношению к дигиталису является средством, сходным с хипином, т. е. относящимся к ваперстянке антагонистически. Одинаков и способ их действия, так как и камфора, и хипин устраняют Herzflimmern.

Simon<sup>1)</sup> повреждал сердце кокаином и, заметив нарушение его проводимости, применял камфору, которая этого повреждения, однако, не устраняла. Не устраняли его и ваперстянка со строфантином.

На основании этих кратких данных из литературы очень трудно сказать, имеется ли синергизм действия двух указанных ядов, или нет, и почему. В данном случае, оказалось, камфора не устраняет повреждения проводимости, в другом, — при Herzflimmern, — она регулирует работу сердца. Кроме того трудно объяснить эти данные в виду разницы объектов исследования. Поэтому, откладывая пока критику этих работ, я перейду к своим опытам, где изучалось действие смеси дигиталина и камфоры на сердце лягушки при условии раздражения *n. vagi*, — раздражения, при котором имеется возможность более определенно разобраться в том, что можно отнести к мышечному влиянию яда, что — к нервному и т. д.

Начиная с методики, отмечу, что сердце бралось мною от лягушек *R. esculenta*, промывалось *in situ* жидкостью Ringer'a чрез *v. cava caudalis* и записывалось по Engelmann'y. Из ядов я брал дигиталин Merck'a и обыкновенную камфору и сравнивал изодинамические дозы этих средств, почему сначала мне следовало установить для камфоры такую концентрацию, которая могла бы проявить действие на сердце<sup>2)</sup>. Так как это вещество явным образом и при обычных условиях терапевтического действия не оказывает (Gottlieb<sup>3)</sup>, Winterberg<sup>4)</sup>, Junkmann<sup>5)</sup>, Ioachimoglu<sup>6)</sup>, Попов<sup>7)</sup> и др.), то я получал эту стадию путем раздражения *n. vagi*, которое при камфоре сопровождается длительным двигательным эффектом. При этом оказалось, что при начале протекания такой ответ сердца наблюдается при разведении камфоры 1:80,000 и больше. В пределах концентраций 1:10,000 — 1:80,000 и ставились мною опыты. Дигиталин пропускался во всех опытах в разведении 1:5000 без изменения, так как он и в данном случае вна-

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 100.

<sup>2)</sup> К учению о действии сердечных средств на сердце лягушки при условии раздражения *n. vagi*. Труды I Поволжского Съезда Врачей в г. Казани, 1923, стр. 208.

<sup>3)</sup> Verh. d. Congresses für innere Medicin, 1901, Bd. 19.

<sup>4)</sup> Pflüger's Arch., Bd. XCIV.

<sup>5)</sup> L. c.

<sup>6)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 80, S. 259.

<sup>7)</sup> L. c.

чала вызывает терапевтическую стадию — усиление сокращений желудочка и некоторое замедление ритма, при повторных же пропусках вызывает ослабление и аритмию сердца. Другими словами говоря, я мог проследить влияние камфоры в смеси на все стадии действия дигиталина, не меняя его концентрации. Пропускался дигиталин втечении 6—8 сердечных ударов, после чего отмывался; затем пропускалась камфора втечении такого же числа ударов сердца и также отмывалась; после того бралась смесь тех же концентраций, или уменьшенных на половину, и пропускалась втечении того же количества сердечных ударов и уменьшенного вдвое.

Всего мною было поставлено 14 таких опытов. В виду того, что все они дали определенные и одинаковые результаты, я приведу общую сводку полученных мною данных:

1 а) Дигиталин замедляет ритм сердечных сокращений и усиливает работу желудочка. б) Повторные пропускания его через определенные промежутки времени ведут к ослаблению работы сердца и его аритмии. в) Возбудимость *n. vagi* под влиянием дигиталина повышается, причем раздражение *V. S.* в период расстройства ритма не только не устраняет последнего, но, наоборот, усиливает его.

2. а) Камфора в разведении 1:10,000—1:80,000 при условии отсутствия раздражения *V.-S.* не усиливает сокращений сердца, а при сильных концентрациях (1:10,000) ослабляет их. б) При малых дозах камфоры возбудимость *n. vagi* понижается, при сильных — исчезает совершенно (паралич). в) Раздражение *V.-S.* при протекании камфоры сопровождается длительным учащением сокращений желудочка.

3. а) Смесь дигиталина и камфоры 1:10,000—1:80,000, повторно пропускаемая через сердце при условии отсутствия раздражения *V.-S.*, не усиливает деятельности этого органа. б) Смесь дигиталина и камфоры соответственно концентрации последней понижает или устраняет тормозящую функцию *V.-S.* в сердце. в) Раздражение *V.-S.* до протекания смеси в период расстройства ритма от дигиталина усиливает последнее, во время протекания смеси учащает, усиливает сердцебиения и делает работу предсердий и желудочка правильной.

Не останавливаясь, далее, на влиянии дигиталина и камфоры, вводимых в отдельности, остановлюсь здесь лишь на действии смеси этих веществ. Как видно из моих опытов, она не усиливает сокращений сердца, причем это имело место в тех опытах, где камфора бралась в разведении 1:10,000 и 1:40,000. При ослаблении разведения смесь усиливала работу желудочка, но только вна-

чале ее протекания. Очевидно отсюда, что смесь различно действует в зависимости от концентрации камфоры, так как во всех опытах менялось только это условие, т. е. концентрация, причем там, где камфора бралась в сильных концентрациях, как раз не получалось усиления от смеси, и наоборот,—где камфора вводилась в слабом разведении, проявлялось усиливающее действие, которое следует приписать дигиталину, но не камфоре, ибо последняя при обычных условиях не усиливает деятельности сердца. Эти данные, по моему мнению, вполне объясняют, почему Руднев в своих опытах наблюдал ослабление усиливающего действия смеси,—потому что он брал концентрации камфоры сильнее концентраций дигиталина.

Наряду с этим нельзя отрицать и того, что дигиталин при повторных пропусканиях также безразличен для сердечной мышцы, ибо при этом условии в большинстве моих опытов наблюдалось токсическое его влияние, выражавшееся в ослаблении ударов сердца и последующей аритмии. И здесь надо подчеркнуть, что аритмии в данном случае была результатом отравления дигиталином, но не камфорой, так как последняя даже в сильных дозах никогда не вызывала неправильной деятельности сердца.

Таким образом дигиталин в присутствии камфоры 1:10,000 и 1:40,000 проявляет действие, главным образом, токсическое; терапевтический же эффект от смеси может иметь место только при вхождении в нее слабых доз камфоры—1:80,000, причем лишь при первом ее пропускании.

Чтобы покончить с анализом действия смеси на невозбужденное сердце, необходимо указать, что усиливающее действие смеси, которое я приписываю дигиталину, никогда не было больше, чем какое было при протекании этого яда в отдельности. Следовательно, суммированного влияния двух ядов в этом отношении не наблюдается.

Совершенно иная картина деятельности сердца при протекании смеси обнаруживается во время раздражения V.-S. В то время, когда чрез сердце протекает один дигиталин, раздражение V.-S. сопровождается более сильным замедлением ритма и ослаблением сердечных сокращений, чем до яда,—повышением возбудимости тормозящих факторов V.-S. При пропускании смеси наблюдается обратное явление,—произвольное замедление и ослабление сердца при раздражении V.-S. сменяется сильными и учащенными сокращениями его. Если наблюдается неправильная работа сердца, которая, как известно из предыдущего, вызывается в смеси дигиталином, то раздражение V.-S. дает правильность в ритме сокращений. Таким образом в смеси камфора в разведении 1:80,000 и более

выключает возбуждающее влияние дигиталина на тормозящий аппарат *n. vagi* и, кроме того, устраняет повреждение проводящей системы.

Основываясь на этих фактах, я полагаю что то более сильное замедление ритма от смеси, которое видел Руднев, имело своей причиной влияние двух ядов на мышцу, которая в этом случае более продолжительно сокращалась—и только. Нельзя допустить происхождения этого явления, исходя из возбуждающего влияния двух ядов на нервный аппарат сердца. Кроме того, я вполне согласен с Junkmann'ом, что камфора сходна с хинином, антагонистически относящимся к наперстянке. Об антагонизме хинина к наперстянке говорит также последняя работа Hesse и Raida<sup>1)</sup>. Мне также в одном из опытов удалось подметить, что раздражение V.-S. во время протекания хинина чрез сердце лягушки сопровождалось двигательными явлениями, между тем как в норме было резкое торможение. Следовательно, хинин понижает возбудимость *n. vagi*, что делает и камфора. На этом устранении тормозящей функции V.-S. и основана способность камфоры и хинина прекращать *Herzflimmern*. Конечно, хинин, как протоплазмennyй яд, в состоянии уменьшить перевозбудимость мышцы сердца и тем самым прекратить беспорядочные ее сокращения, но мне кажется, что он устраняет *Herzflimmern* вследствие большей ядовитости для вагальной системы сердца, имеющей, как полагают, близкое отношение к аритмиям *Flattern* и *Flimmern* (Викторов<sup>2)</sup>), чем для двигательной системы, так как только при этом условии и возможно получить то учащение сокращений, которое замечено было мною.

Против признания факта, что камфора может улучшить проведение возбуждения, говорят опыты Simon'a, но мне кажется, данные этого автора спорны. Мы знаем, что кокаин в малых дозах возбуждает двигательные нервы сердца (Gottlieb<sup>3)</sup>), Кравков<sup>4)</sup>, т. е. имеет главным объектом действия эти последние. Simon же работал с токсическими дозами кокаина, которые в данном случае отравляли те приборы сердца, помощью которых камфора вообще устраняет нарушение проводимости. Поэтому камфора может быть признана за средство, улучшающее проводимость сердца, что показывают и мои опыты.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. exper. Medicin, 1924, Bd. 40.

<sup>2)</sup> Труды I Поволжского Съезда Врачей в г. Казани, 1923 г.

<sup>3)</sup> Die experimentelle Pharmacologie, 1922.

<sup>4)</sup> Основы фармакологии, ч. I, 1917 г.



Теперь перехожу к следующему факту. Как в прежних моих опытах, так и в последних замечалось, что на раздражение, которое посылается по стволу V.-S. во время протекания одной камфоры или смеси, реакцией учащения и усиления прежде всего отвечает желудочек, предсердия же не отвечают. Если сравнить это явление с тем, что бывает при раздражении V.-S. в норме, когда при тормозе сердцебиений проявляется сначала тормоз предсердий, а потом желудочка, то получается громадная разница в иннервации отделов сердца. Поэтому я полагаю, что, если тормозящему влиянию более подвержены предсердия, чем желудочек (Афонский<sup>1)</sup>, то в отношении двигательных нервов дело обстоит иначе, — они в большей степени влияют на желудочек, чем на предсердия.

Далее остановлюсь на одном факте, который показывает довольно своеобразное действие камфоры. Из предыдущего известно, что при протекании смеси раздражение V.-S. сопровождается длительным двигательным эффектом. С течением времени он стихает, и при нормальной жидкости сокращения сердца возвращаются к норме. При этом часто сердце промывалось длительно (10'—30') с целью полного отмывания ядов. Действительно, следующее раздражение V.-S. убеждало меня в этом, так как оно сопровождалось торможением сердца, равносильным тормозу до смеси. Но явление после раздражения говорило о другом. Как только прекращалось раздражение, так тотчас же сердечная деятельность усиливалась и учащалась. Из этого следует, что, так как при одном дигиталине двигательного эффекта при раздражении V.-S. не наблюдалось, смесь же отмывалась длительно, то, очевидно, в сердце продолжала еще присутствовать камфора. И я должен, для характеристики этого вещества, отметить, что оно очень прочно по сравнению с дигиталином, — на большой период времени удерживается сердечной мышцей. Если же принять во внимание, что пропускавшиеся дозы камфоры были очень малы — 1:80,000 в течение 6 с. ударов, то после продолжительного их отмывания (10'—30') в сердце оставалось поразительно ничтожное количество камфоры, которое все-таки было достаточно для усиления сокращений при условии раздражения V.-S. Хотя и другим методом, но впервые указал на это один только Straub<sup>2)</sup>, определив поэтому камфору, как Potentialgift. Я думаю, что, благодаря этому свойству, камфора в смеси и берет перевес над дигиталином, и поэтому при повторных пропусканиях смеси изодинамических доз и при условии раздражения п. V.-S. наблюдается влияние, главным образом, камфоры.

<sup>1)</sup> Материалы к учению о функциях нервных центров. Дис. 1924.

<sup>2)</sup> Цит. по Linkmann'у.

Из произведенных мною опытов вытекают следующие выводы:

1. Точки приложения дигиталина и камфоры одинаковы только в отношении сердечной мышцы лягушки, но синергетического действия обоих ядов по отношению к ней не наблюдается, так как дигиталин усиливает нормальную сердечную деятельность, камфора же ее не усиливает, а при сильных концентрациях—даже препятствует этому усилению.

2. Относительно прочих частей физиологического прибора сердца влияние обоих ядов является самостоятельным. Дигиталин повышает возбудимость *n. vagi*, камфора же в смеси всегда повышает или устраняет тормозящую его функцию.

3. Условие возбуждения сердца со стороны его нервов также определяет различное влияние дигиталина и камфоры на проводящую систему,—дигиталин замедляет пробег возбуждения от предсердий к желудочку и повреждает соответствующую систему, камфора же ускоряет проведение возбуждения и устраняет нарушение проводимости.

4. Сердце лягушки при протекании через него смеси более чувствительно к камфоре, нежели к дигиталину, и способно более деятельно удерживать в себе это вещество.

5. Вследствие этого камфора в разведении 1:10,000 и 1:80,000 берет перевес над дигиталином в отношении тормозящей функции блуждающего нерва и вызывает терапевтическую стадию своим особым образом, отличным от дигиталина.

6. Двигательные нервы сердца способны в большей степени влиять на желудочек, чем на предсердия.

---