

А. Н. КОСТРОВ

**К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ АЦЕТИЛ α' -АМИНОНИКОТИНА
НА ДЫХАНИЕ**

(Представлено академиком Н. Н. Анничковым 20 V 1940)

Среди фармакологических средств, предложенных в качестве стимуляторов дыхания при его угнетении, наибольшей славой пользуется лобелин. При всех своих положительных качествах лобелин обладает и отрицательными, а именно, вызывает кашель с предшествующей ему задержкой дыхания на $1-1\frac{1}{2}$ сек., учащает дыхание и, что самое главное, обладает кратковременным действием. Все это заставило искать новые вещества, которые были бы лишены вышеуказанных недостатков.

Г. А. Медникян, проводя фармакологическое исследование ряда никотиновых соединений, amino- и ацетил-amиноникотинов, синтезированные сотрудником Лаборатории гетероциклических соединений ЛАСИН Института органической химии Академии Наук СССР Я. Л. Гольдфарб, пришел к выводам, что ацетил α' -аминоникотин вызывает возбуждение дыхания, причем влияние на дыхание более продолжительное, чем при лобелине, не вызывает задержки дыхания, которая характерна для лобелина, обладает более выраженной способностью восстанавливать угнетенное морфием дыхание, чем лобелин. Эти экспериментальные данные требовали проверки действия ацетил α' -аминоникотина на больных.

Наблюдения проводились в пропедевтич. терапевтической клинике В.М.А. Кр. Армии им. С. М. Кирова (нач. клиники проф. Савицкий).

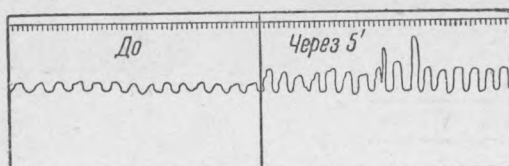
Препарат ацетил α' -аминоникотина был получен из лаборатории ЛАСИН через проф. А. И. Кузнецова. Был приготовлен 0,1 и 0,5% растворы его, которые были стерилизованы кипячением, ампулированы и в дальнейшем испытаны подкожно и внутривенно на следующих категориях больных:

1. Пороки сердца в стадии де-	32 чел.	6. Тромбозия	1 чел.
компенсации		7. Язва желудка	2 »
2. Пороки сердца в стадии ком-	25 »	8. Опущение желудка	1 »
пенсации		9. Малярия	1 »
3. Экссудативный плеврит	6 »	10. Сахарный диабет	1 »
4. Бронхопневмония	3 »		
5. Бронхиальная астма	1 »		

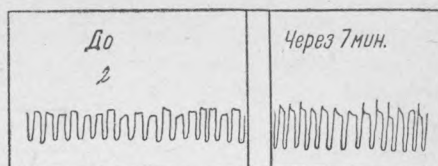
Всего проведено 98 наблюдений на 73 больных

Учет действия ацетил α' -аминоникотина на дыхание производился пневмографически и определением объема легочной вентиляции газовыми часами. Количество вдыхаемого воздуха определялось как за определенный промежуток времени, так и за отдельный цикл, до и после введения испытуемого вещества.

Подкожное применение. Проведение наблюдений началось с 0,25 см³ 0,1% раствора с последующим повышением дозировки. Раствор ацетил α' -аминоникотина вводился под кожу плеча. Дозы 0,25; 0,5; 0,75; 0,9 и 1 см³ раствора на различных категориях больных никакого эффекта не дали. Лишь при введении 1,25 и 1,5 см³ 0,1% раствора получился некоторый эффект, наступавший через 5 мин.: наблюдалось уменьшение частоты дыхания, объем же самого вдоха увеличивался на 60—80 см³. Подобного рода реакция длилась 5—8 мин. (фиг. 1).



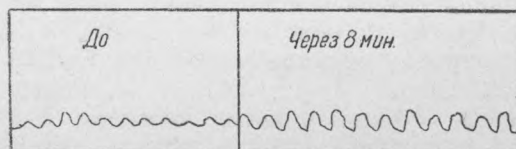
Фиг. 1.



Фиг. 2.

Доза 2 см³ 0,1% раствора вызывала уменьшение количества дыханий в минуту на 2—3 вдоха, в то же время увеличивала объем вдоха на 100—104 см³. Пульс при этом оставался без изменений, кровяное давление падало на 5—8 мм Нг. Субъективно никаких явлений у больных не наблюдалось. Самочувствие было хорошее. Эффект действия появлялся на седьмой минуте и длился 10—14 минут (фиг. 2).

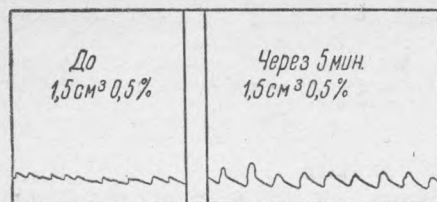
От 2,5 см³ 0,1% раствора ацетил α' -аминоникотина получался более продолжительный эффект, длящийся в среднем 20 минут. Здесь удалось



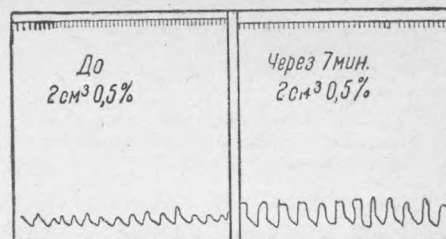
Фиг. 3.

отметить, что величина каждого отдельного вдоха увеличивалась на 120—150 см³. Количество дыханий в 1 мин. уменьшилось на 2—3 вдоха. Пульс не менялся. Кровяное давление падало на 6—8 мм Нг. Субъективно никаких ощущений у больных отметить не удалось (фиг. 3).

Применение 1,5 и 2 см³ 0,5% раствора ацетил α' -аминоникотина дало наиболее хороший эффект: длительность действия свыше 50 мин., глубина дыханий была еще больше и увеличивалась на 350—530 см³, объем легочной вентиляции в определенный отрезок времени иногда несколько уменьшался за счет уменьшения количества дыханий в 1 минуту. Пульс оставался без изменений. Кровяное давление повышалось на 5—7 мм Нг. Эффект действия появлялся на 5—7-й минуте. Каких-либо субъективных ощущений отметить не удалось (фиг. 4 и 5).



Фиг. 4.



Фиг. 5.

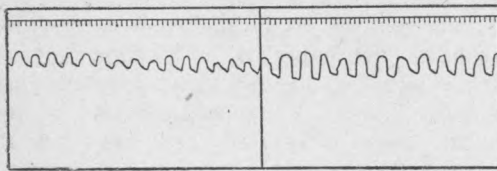
Нельзя не отметить случая, когда ацетил α' -аминоникотин был испытан подкожно на умирающей больной с поверхностным и частым дыханием.

Препарат был введен в количестве 2 см^3 0,5% раствора. Через 5 мин. после введения дыхание стало глубокое и редкое, эффект длился 45 минут.

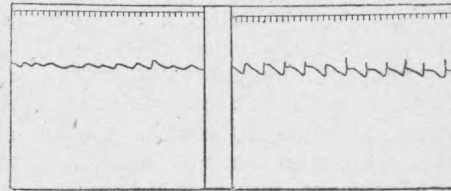
Анализируя весь материал по результатам действия ацетил α' -аминоникотина на различных категориях больных, приходится констатировать, что лучший эффект действия получился у больных, страдающих пороками сердца в стадии декомпенсации, затем у пневмоников, у плевритиков. Что же касается других форм заболевания, то здесь эффект от больших доз получился тоже хороший, но он все-таки был несколько меньше, чем у вышеупомянутых больных, а именно: количество дыхательных движений не уменьшалось, а оставалось как и до наблюдения, глубина дыханий была меньше, отдельный вдох увеличивался лишь на $250\text{--}300 \text{ см}^3$, продолжительность действия тоже была меньше и равнялась $25\text{--}30$ минутам. Эффект же появлялся несколько позже—на $10\text{--}12$ -й минуте.

Внутривенное применение. Наблюдения проводились на тех же категориях больных, что и при подкожном введении.

Наблюдение началось с дозы $0,1 \text{ см}^3$ 0,1% раствора. Оказалось, что и более высокие дозы в $0,25$; $0,4$; $0,5 \text{ см}^3$ 0,1% раствора никакого эффекта не дали. От введения 1 см^3 0,1% раствора глубина вдоха становилась больше, объем каждого отдельного вдоха увеличивался на $100\text{--}120 \text{ см}^3$ и эффект действия длился до 15 минут. Количество же дыханий в 1 мин. становилось меньше на $1\text{--}2$ вдоха (фиг. 6).



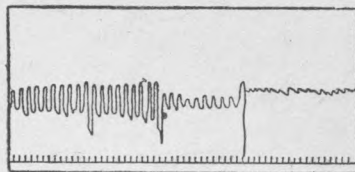
Фиг. 6.



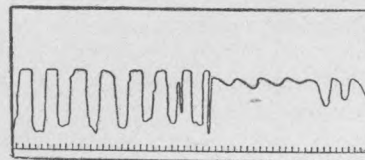
Фиг. 7.

Доза $2,5 \text{ мг}$ вызвала еще более резкий эффект. Объем отдельного вдоха увеличивался на $160\text{--}200 \text{ см}^3$. Эффект действия длился $20\text{--}25$ мин., количество дыханий уменьшалось на $3\text{--}4$ вдоха (фиг. 7).

От применения 5 мг объем каждого отдельного вдоха увеличивался на $220\text{--}250 \text{ см}^3$, количество дыханий в 1 минуту уменьшалось на $3\text{--}4$. Действие длилось $20\text{--}30$ минут (фиг. 8).



Фиг. 8.



Фиг. 9.

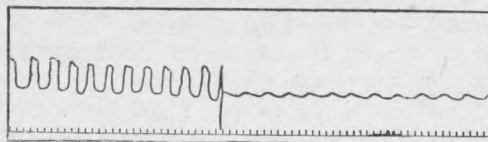
$6,5 \text{ мг}$ вызвали сразу же резкий эффект, который длился $40\text{--}45$ минут. Глубина вдоха увеличивалась, объем отдельного вдоха становился больше на $300\text{--}375 \text{ см}^3$. Количество дыханий уменьшалось на $3\text{--}5$ в 1 мин. (фиг. 9).

Еще более разительный эффект получался от $7,5 \text{ мг}$, длящийся $50\text{--}60$ минут. Здесь глубина вдоха увеличивалась на $680\text{--}700 \text{ см}^3$. Количество дыханий уменьшалось на $3\text{--}5$ (фиг. 10).

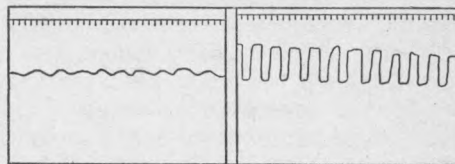
В дальнейшем было применено 2 см^3 0,5% раствора, причем картина получилась, аналогичная предыдущей, но эффект действия длился более $1 \text{ ч. } 30 \text{ м.}$ (фиг. 11).

Таким образом внутривенное введение ацетил α' -аминоникотина дало более резкий эффект как по продолжительности, так и по силе действия, чем подкожное применение, причем и здесь лучший эффект наблюдался у тех же больных, как и при подкожном его применении. Здесь также при малых дозах кровяное давление падало на 5—8 мм Hg, а при больших повышалось на 4—7 мм Hg. Эффект действия во всех случаях появлялся сразу же после введения, а при больших дозах даже в конце введения. Каких-либо субъективных ощущений у больных отметить не удалось.

Резюмируя все вышеизложенное, приходится констатировать, что ацетил α' -аминоникотин обладает рядом преимуществ по сравнению с ло-



Фиг. 10.



Фиг. 11.

белином и другими стимуляторами дыхания. Существенным является то, что при патологических состояниях эффект не только не слабее, но часто бывает более выраженным, чем у здоровых. Особенно отчетливо он проявляется у больных с нарушениями дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы. Наблюдения, проведенные на больных с сердечно-сосудистой недостаточностью, показали, что ацетил α' -аминоникотин оказывает здесь особенно благоприятное влияние на дыхание, увеличивая вдох, урежая дыхание. Таким образом ацетил α' -аминоникотин, обладая такими положительными качествами, может и должен применяться как возбудитель дыхания с большей пользой, чем лобелин и другие стимуляторы дыхания.

Поступило
15 VI 1940

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Г. А. Медникян, Arch. Intern. Pharm. et Ther., LIV, 7, IV (1936); Архив биол. наук, XLI, в. 2 (1936). ² Г. А. Медникян, Физиолог. журнал СССР, XXIV, в. 4 (1938). ³ Я. Л. Г о л ь д ф а р б, Изв. Акад. Наук СССР (1936).