

ZBIGNIEW SZRENIAWSKI

## OCENA DZIAŁANIA LEKÓW NACZYNIOWYCH ZA POMOCĄ PRZYRZĄDU DO POMIARU STRUMIENIA CIEPŁA

Z Zakładu Farmakologii Instytutu Leków w Warszawie

Kierownik: dr J. Venulet

Metody oceny działania leków naczyniowych w zasadzie opierają się na ilościowych pomiarach płynu przepływającego przez naczynia wyosobnione, nie pozostające pod wpływem ośrodkowego układu nerwowego lub też perfuzji różnych obszarów naczyniowych, a więc związane są z rozległym uszkodzeniem tkanek i następstwami wstrząsu pooperacyjnego. Różnorodność i częste stosowanie tych metod świadczą o przydatności w ocenie zjawisk naczyniowych, zwłaszcza przy omawianiu badań nad interoreceptorami.

W badaniach nad nowym lekiem lub przy porównaniu działania leków naczyniowych o ustalonych właściwościach farmakodynamicznych obok pletysmografii przydatną może być metoda termograficzna określająca zachowanie się naczyń obwodowych bez stosowania środków narkotyzujących, nie związana z przerywaniem ciągłości powłok oraz graficznie rejestrująca uzyskane wyniki. Celem pracy jest ocena działania leków naczyniowych za pomocą przyrządu do pomiaru strumienia ciepła, którego właściwości fizyczne są przedmiotem osobnego doniesienia (Z. Kiedrzyński i J. Venulet — 1).

### METODYKA

Przyrząd do pomiaru strumienia ciepła składa się z termoogniwa, galwanometru i fotokimografionu. Przy ustawieniu termoogniwa prostopadle do kierunku przepływu ciepła powstaje różnica potencjału elektrycznego wprost proporcjonalna do prądu ciepła, a odwrotnie proporcjonalna do przewodnictwa termicznego. Powstała różnica potencjału powoduje wychylenie zwierciadła galwanometru, umożliwiając rejestrację graficzną na papierze światłoczułym. Badania przeprowadzono na 60 królikach obu płci, nierasowych, wagi od 2 000 g do 3 200 g. Zwierzęta unieruchamiano w klatce zapobiegającej nadmiernemu przegrzaniu. Po usunięciu sierści, termoogniwo umieszczano na zewnętrznej powierzchni małżowiny w sposób umożliwiający stały i bezpośredni styk pomiędzy przylegającymi powierzchniami.

Zastosowano leki o znanym działaniu naczyniowym wychodząc z założenia, że rozszerzeniu naczyń obwodowych, a więc zwiększonemu przepływowi krwi towarzyszy zwiększona utrata ciepła graficznie uchwytana w naszym układzie doświadczalnym. Przyrząd z odpowiednią skalą umożliwił wyznaczenie na osi rzędnych wartości, odpowiadających utracie ciepła w  $\text{kal/min/cm}^2$ . Podstawę czasu wyznaczono na osi odciętych.

### WYNIKI

Wyodrębniono dwa typy zwierząt o odmiennej spoczynkowej utracie ciepła, przy czym pod tym określeniem rozumiemy utratę ciepła u zwierzęcia, nie poddanego uprzednio działaniu żadnych związków chemicz-

nych i dostosowanego do zmienionych warunków doświadczenia (pomieszczenie zaciemnione, unieruchomienie). U połowy zwierząt użytych w doświadczeniu spoczynkowa utrata ciepła waha się w granicach  $0,01 \text{ kal/min/cm}^2$  do  $0,04 \text{ kal/min/cm}^2$ , średnio  $0,02 \text{ kal/min/cm}^2$  u pozostałych od  $0,14$  do  $0,38 \text{ kal/min/cm}^2$ , średnio  $0,27 \text{ kal/min/cm}^2$ . Te różne wartości wyjściowe wskazują na odmienne ukrwienie i ucieplenie małżowiny królika, przy czym albinosy lub zwierzęta o jasnej sierści na ogół wykazują zwiększoną utratę ciepła w stosunku do czarnych lub ciemnoszarych.

Badania przeprowadziliśmy w grupach obejmujących leki pobudzające zakończenia nerwów cholinergicznym, obniżających napięcie mięśni gładkich i porażających zwoje.

### Leki cholinergiczne

Wśród leków pobudzających zakończenie nerwów cholinergicznym przebadano zachowanie się naczyń obwodowych pod wpływem chlorowodoru acetylocholin, karbaminocholin, pilokarpiny.

Chlorek Acetylocholin (ACh). Spoczynkowa utrata ciepła wynosi  $0,15 \text{ kal/min/cm}^2$ . Wprowadzenie  $20 \text{ } \mu\text{g/kg}$  ACh do żyły brzeżnej ucha powoduje szybki wzrost utraty ciepła, aż do  $0,26 \text{ kal/min/cm}^2$  utrzymujący się przez 20 minut w granicach do  $0,21 \text{ kal/min/cm}^2$ , po czym następuje dość szybki powrót do stanu wyjściowego. Powtórne wprowadzenie tej samej ilości ACh wywołuje w 12 min. wzrost utraty ciepła do  $0,25 \text{ kal/min/cm}^2$  i powrót do stanu wyjściowego w 23 min. od chwili wstrzyknięcia. ACh wprowadzony po raz trzeci zwiększa utratę ciepła do  $0,36 \text{ kal/min/cm}^2$  w 12. min., a w 15. min. następuje powrót do wartości wyjściowych.

W innym doświadczeniu spoczynkowa utrata ciepła wynosi  $0,1 \text{ kal/min/cm}^2$ . Wprowadzenie  $40 \text{ } \mu\text{g}$  ACh wywołuje wzrost utraty ciepła do  $0,23 \text{ kal/min/cm}^2$ . Zjawisku temu towarzyszy obfite wydzielanie śliny.

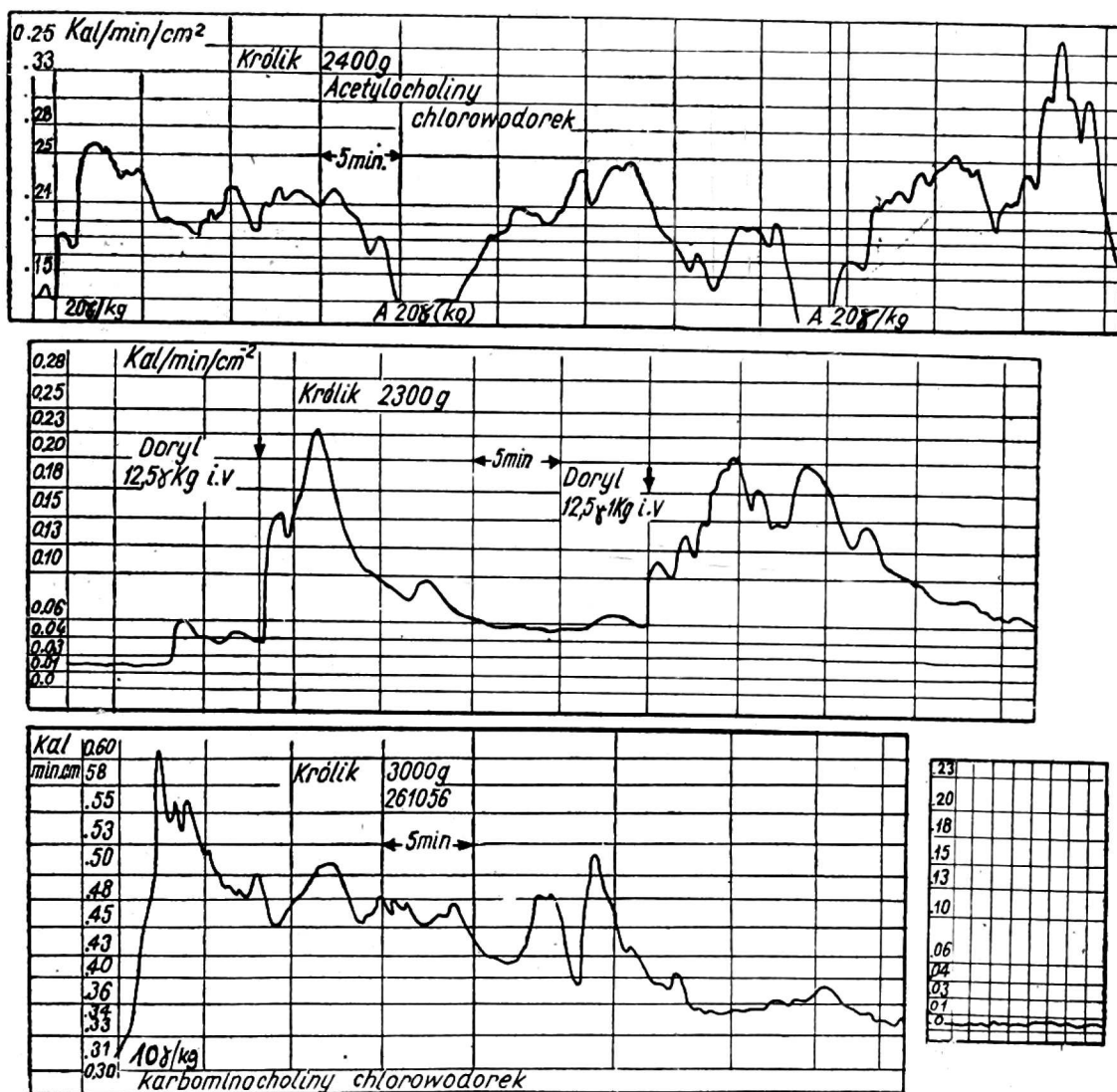
Chlorowodorek karbaminocholin (ryc. 1). Utrata spoczynkowa wynosi  $0,14 \text{ kal/min/cm}^2$ . Po wprowadzeniu  $16,7 \text{ } \mu\text{g/kg}$  w ciągu 4 min. następuje szybki wzrost utraty ciepła, aż do  $0,4 \text{ kal/min/cm}^2$  utrzymujący się przez 25 min. w granicach  $0,25$  do  $0,3 \text{ kal/min/cm}^2$ . Po 30 minutach powrót do wartości wyjściowych.

W innym doświadczeniu początkowa utrata ciepła wynosi  $0,3 \text{ kal/min/cm}^2$ . Po 3 min. od wprowadzenia  $16 \text{ } \mu\text{g/kg}$  karbaminocholin następuje gwałtowny wzrost utraty ciepła, aż do  $0,6 \text{ kal/min/cm}^2$ , osiągając w 6. min  $0,53 \text{ kal/min/cm}^2$  i utrzymując się w granicach  $0,45$ — $0,50$  przez dalszych 30 min. Powrót do wartości wyjściowych następuje w 35 min. od wprowadzenia badanego związku.

Przy utracie spoczynkowej  $0,04 \text{ kal/min/cm}^2$  po wprowadzeniu  $12,5 \text{ } \mu\text{g/kg}$  karbaminocholin i. v. powoduje szybki i gwałtowny wzrost utraty ciepła wynoszący w  $2\frac{1}{2}$  min  $0,23 \text{ kal/min/cm}^2$ , w 7 min.  $0,1 \text{ kal/min/cm}^2$ , osiągając po 15 min. wartość wyjściową.

W kolejnym doświadczeniu wartość wyjściowa wynosi  $0,28 \text{ kal/min/cm}^2$ . Po 3 min. od wprowadzenia  $16 \text{ } \mu\text{g/kg}$  karbaminocholin utrata ciepła utrzymuje się w granicach  $0,34$ — $0,38 \text{ kal/min/cm}^2$ , po czym następuje powrót do stanu wyjściowego.

Chlorowodorek pilokarpiny. Spoczynkowa utrata ciepła wynosi  $0,44 \text{ kal/min/cm}^2$   $1 \text{ mg/kg}$  chlorowodoru pilokarpiny zwiększa



Ryc. 1. Termograficzna rejestracja utraty ciepła po dożylnym wprowadzeniu chlorowodoru acetylo- i karbaminocholiny. W dole po prawej zapis spoczynkowej utraty ciepła.

utratę ciepła, aż do 0,68 kal/min/cm<sup>2</sup>. Po fazie wtórnego spadku trwającej 5 min. utrata ciepła waha się w granicach 0,62—0,65 kal/min/cm<sup>2</sup> powoli zmniejszając się do 0,52 kal/min/cm<sup>2</sup>.

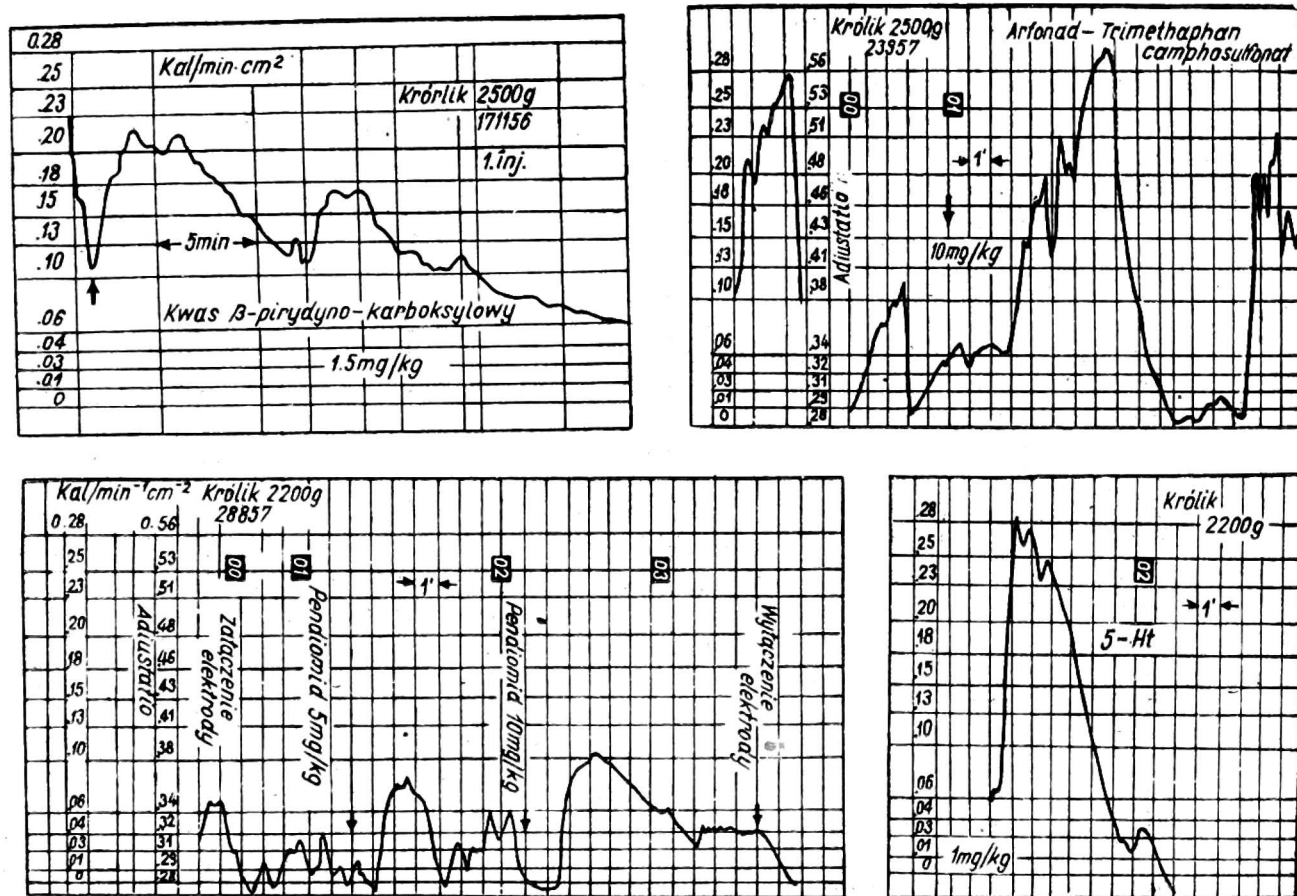
#### Leki obniżające napięcie mięśni gładkich

W tej grupie przebadano kwas  $\beta$ -pirydno-karboksyłowy, amid kwasu  $\beta$ -pirydno-karboksyłowego, ester cztero-hydrofurfuryłowy kwasu nikotynowego (Trafuril-Ciba) oraz chlorowodorek papaweryny.

Kwas  $\beta$ -pirydno-karboksyłowy (ryc. 2). Spoczynkowa utrata ciepła 0,25 kal/min/cm<sup>2</sup>. Po wprowadzeniu 1,7 mg/kg kwasu  $\beta$  pirydno-karboksyłowego w ciągu 5 min. następuje gwałtowny wzrost utraty ciepła, aż do 0,43 kal/min/cm<sup>2</sup> utrzymując się na tym poziomie przez 10 min. W ciągu następnych 20 min. następuje powolne zmniejszenie utraty ciepła, osiągając wartość wyjściową w 25 minucie.

Po dożylnym wprowadzeniu 1,5 mg/kg kwasu  $\beta$ -pirydno-karboksyłowego po 7,5 min. następuje wzrost utraty ciepła, aż od 0,3 kal/min/cm<sup>2</sup> do 0,55 kal/min/cm<sup>2</sup>, osiągając wartość wyjściową w 15 min. trwania doświadczenia.





Ryc. 2. Termograficzna rejestracja utraty ciepła po wśródzylnym wprowadzeniu kwasu  $\beta$ -pirydno-karboksyłowego, arfonodu, pendiomidu i 5-hydroksytryptaminy

W innym doświadczeniu wartość wyjściowa wynosi 0,01  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$ . Po wprowadzeniu 1,5 mg/kg kwasu  $\beta$ -pirydno-karboksyłowego szybki wzrost utraty ciepła, aż do 0,4  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$ . Powtórne podanie badanego związku wywołuje jedynie niewielkie rozszerzenie naczyń.

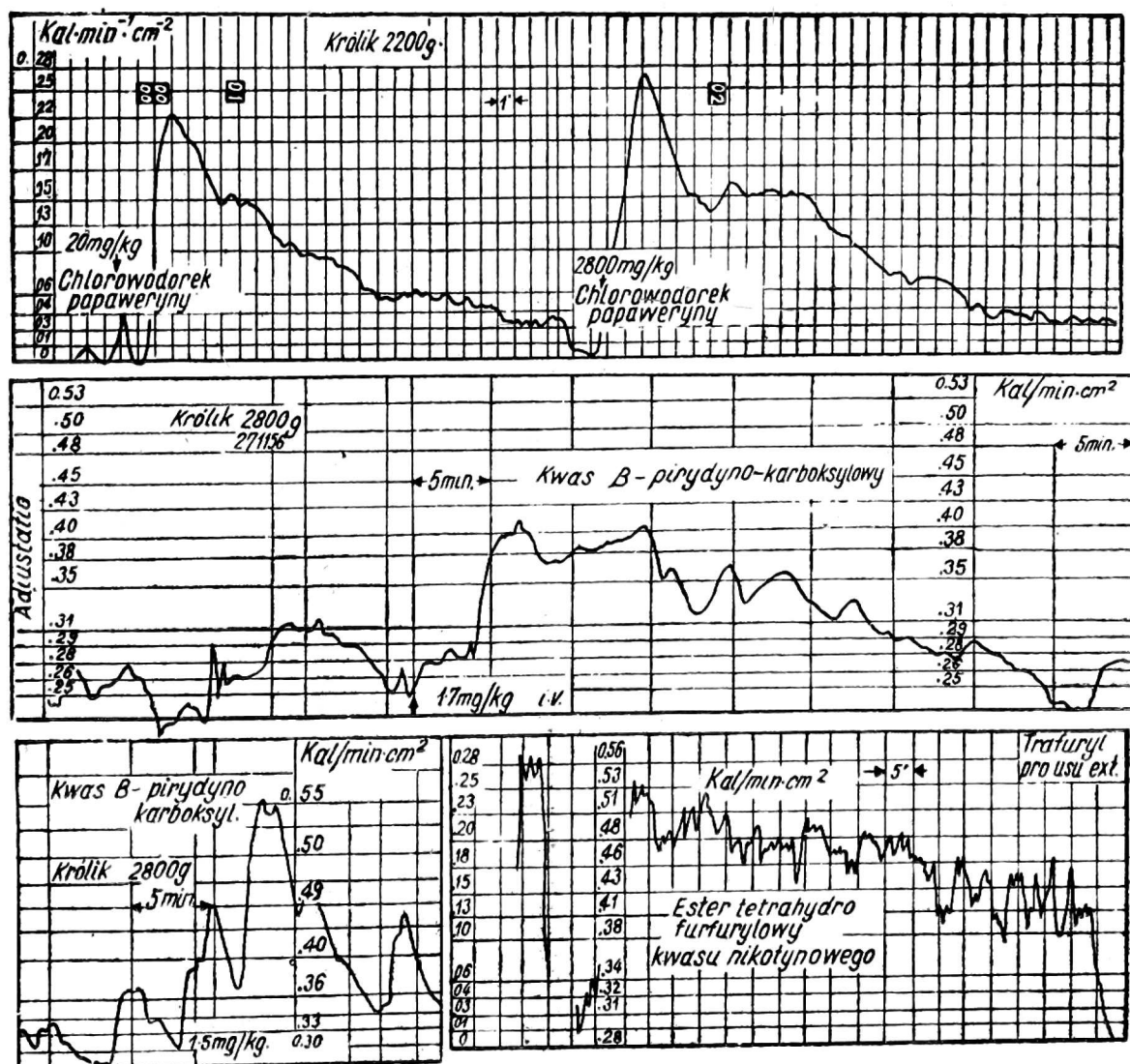
Amid kwasu  $\beta$ -pirydno-karboksyłowego. Spoczynkowa utrata ciepła 0,01  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$ . Po wprowadzeniu 100 mg/kg amidu kwasu beta-pirydno-karboksyłowego utrata ciepła wzrasta do 0,18  $\text{kal/cm}^2$ , osiągając po 6 min. wartość wyjściową. Powtórne wprowadzenie tej samej ilości badanego związku zwiększa utratę ciepła do 0,19  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$ , przy czym wzrost ten utrzymuje się około 10 min.

Ester cztero-hydro-furfuryłowy kwasu nikotynowego (Trafuril-Ciba). Wartości spoczynkowe wynoszą od 0,28 do 0,34  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$ . Powierzchnię zewnętrzną małżowiny posmarowano płynnym estrem cztero-hydro-furfuryłowym kwasu nikotynowego. Utrata ciepła szybko wzrasta, aż do 0,53  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$  i utrzymuje się na tej wysokości około 90 min., po czym następuje powrót do wartości wyjściowych. Przemawia to również za wartościowym działaniem badanego związku jako leku rozszerzającego naczynia obwodowe.

Chlorowodorek papaweryny (ryc. 3). Utrata spoczynkowa wynosi 0,02  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$  w 3 min. Po wprowadzeniu 20 mg/kg chlorowodorku papaweryny utrata ciepła wzrasta do 0,23  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$  i równomiernie się obniża, osiągając wartość wyjściową po 22 minutach. Ponowne wprowadzenie tej samej ilości związku zwiększa w ciągu 3 minut utratę ciepła od 0,02  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$  do 0,27  $\text{kal/min}\cdot\text{cm}^2$ , osiągając wartość wyjściową w 27 min. doświadczenia.

## Leki porażające zwoje

W tej grupie leków przebadano bromek cztero-etyleno-amoniowy (Teab-Chinoin), Chlorisondaminę (Ecolid-Ciba) oraz dwubromek N, N, N' N'-pentametylo-N, N-dwuetylo-azopentyleno 1,5-dwuamoniowy (Pendiomid-Ciba) oraz kamfosulfonian trójmetafenu (Arfonad-Roche).



Ryc. 3. Termograficzna utrata ciepła po wśródzylnym wprowadzeniu chlorowodoru papaweryny, kwasu β-pirydyno-karboksylowego oraz zewnętrznie stosowanym estrze tetrahydrofurfurylowym kwasu nikotynowego.

Teab. Spoczynkowa utrata ciepła wynosi 0,01 kal/min/cm<sup>2</sup>. Wprowadzenie 30 mg/kg Teab wywołuje szybki i gwałtowny wzrost utraty ciepła, aż do 0,3 kal/min/cm<sup>2</sup>, przy czym działanie to trwa około 5 min. W innym doświadczeniu wartość wyjściowa wynosi 0,03 kal/min/cm<sup>2</sup>, 6 mg/kg Teab i. v. zwiększa utratę ciepła do 0,18 kal./min/cm<sup>2</sup>.

Chlorisondamina (Ecolid). Spoczynkowa utrata ciepła wynosi 0,04 kal/min/cm<sup>2</sup>. Wprowadzenie 5 mg/kg chlorisondaminy wywołuje wzrost utraty ciepła do 0,13 kal/min/cm<sup>2</sup> i po 7 min. powrót do wartości wyjściowych. W innym doświadczeniu 1 mg/kg chlorisondaminy zwiększa utratę ciepła 0,03 kal/cm<sup>2</sup>.

Pendiomid. Wartość spoczynkowa 0,28 kal/min/cm<sup>2</sup> Pendiomid w ilości 5 mg/kg zwiększa utratę ciepła, aż do 0,36 kal/min/cm<sup>2</sup>. Działanie to trwa 3 minuty, a w dawce 10 mg/kg zwiększa utratę ciepła do 0,38 kal/min/cm<sup>2</sup> w ciągu 6 minut.

Arfonad. Wartość spoczynkowa 0,34 kal/min/cm<sup>2</sup>. Po wprowadzeniu 10 mg/kg Arfonadu utrata ciepła wzrasta do 0,57 kal/min/cm<sup>2</sup>, osiągając wartość wyjściową 10 minut.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzyskane krzywe oceniono planimetrycznie. Wśród leków cholinergicznych po wprowadzeniu 20  $\gamma$ /kg chlorowodorku acetylocholinylu wskaźniki planimetryczne w cm<sup>2</sup> wynoszą od 39,6 do 51,7 (średnio — 44,2), dla chlorowodorku karbaminocholinylu w ilości 12,5  $\gamma$ /kg wskaźniki te wahają się w zakresie od 33,9 do 80,3 (średnio 59,0), w ilości 16,0  $\gamma$ /kg od 104,5 do 128,7 (średnio — 111,6).

Wśród leków rozszerzających mięśnie gładkie dla chlorowodorku papaweryny w ilości 20 mg/kg wskaźniki te wynoszą od 51,5 do 74,5 (średnio 67,5), dla kwasu  $\beta$ -pirydyno-karboksyłowego w dawce 15 mg/kg od 16,1 do 35,5 (średnio — 28,4).

Zachowanie się naczyń obwodowych po wprowadzeniu 100 mg/kg amidu kwasu nikotynowego odpowiada wskaźnikom 42,9 do 44,6, średnio 43,7, natomiast dla estru cztero-hydro-furfuryłowego kwasu nikotynowego stosowanego zewnętrznie 402,4.

Wśród leków porażających zwoje wskaźniki te dla Chlorisondaminy (Ecolid) w dawce 5 mg/kg wynoszą od 5,5 do 13,8, średnio 9,6; dla Pendiomidu w dawce 10 mg/kg od 5,0 do 12, średnio 8,5; dla Arfonadu w dawce 10 mg/kg — 17,0.

Ocena tych danych wskazuje, że rozszerzenie naczyń obwodowych po podaniu chlorowodorku karbaminocholinylu trwa dłużej niż po wprowadzeniu odpowiadającej dawki chlorowodorku acetylocholinylu.

Wśród przebadanych leków rozszerzających mięśnie gładkie, rozszerzenie naczyń utrzymuje się najdłużej po zewnętrznie zastosowanym estrze hydro-furfuryłowym kwasu nikotynowego, a wśród leków stosowanych dożylnie najdłużej po wprowadzeniu chlorowodorku papaweryny, następnie amidu kwasu nikotynowego i kwasu  $\beta$ -pirydyno-karboksyłowego. Wśród leków porażających zwoje chlorisondamina, pendiomid i bromek cztero-etyloamoniowy charakteryzują się zbliżonym działaniem naczyniowym, arfonad w odpowiadającej dawce rozszerza naczynia obwodowe dwukrotnie silniej i jego działanie trwa dłużej w stosunku do innych leków tej grupy.

Fotokimograficzna rejestracja za pomocą przyrządu do pomiaru strumienia ciepła pozwala ocenić nasilenie i długość działania leków na naczynia obwodowe i może zastąpić metody pletysmograficzne.

Metoda ta może być przydatna przy ocenie działania leków stosowanych zewnętrznie, drażniących, wywołujących przekrwienie oraz do badania żarówek, maści, mazideł lub odpowiednio zmieniona do badań czynnościowych w schorzeniach układu naczyniowego.

### 3. Шренявски

#### ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ ПОСРЕДСТВОМ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ПОТОКА ТЕПЛОТЫ

##### Содержание

Деятельность аппарата, служащего для измерений потока теплоты опирается на явление образования разницы потенциалов на границе соприкосновения двух металлов или сплавов в результате нагревания соединения.



Система холодных и теплых концов, расположенных одновременно по обеим сторонам пластинки, не проводящей тепла, дает возможность обозначить возникшей разницы потенциала, прямо пропорциональной току теплоты и обратно пропорциональной к теплопроводимости.

Эта разница вызывает отклонение зеркала гальванометра, регистрированное на фотокимографической записи. Шкала аппарата дает возможность оценки силы и продолжительности расширения либо сужения периферических сосудов.

Исследования производились на 60 кроликах, помещенных в клетках, предохраненных от чрезмерного нагревания. Обособлено два типа животных со средней в состоянии покоя, при которой потеря теплоты была 0,02 кал/мин/см<sup>2</sup> и 0,27 кал/мин/см<sup>2</sup>.

С целью определения пригодности этого метода и сравнения сосудистого действия в рамках отдельных групп применялись для исследований холинэргические средства, снижающие напряжение гладких мышц и парализующие нервные окончания.

Полученные кривые подвергались планиметрической оценке.

После введения 20 мг/кг внутривенно ацетилохолина эти показатели равняются 44,2 хлороводородистого карбаминохолина в дозе 12,5 (кг и. в. — 59,0, в дозе 16/кг и. в. — 111,6 (рис. 1). Это указывает на более продолжительное сосудистое действие карбоминохолина чем ацетилохолина.

Среди средств, парализующих гладкие мышцы после введения хлороводородистого папаверина в дозе 20 мг/кг планиметрические показатели равняются 67,5 для кислоты β-пиридино-карбокритовой в дозе 1,5 мг/кг — 28,4. Четверогидрофуроловый эфир никотиновой кислоты, примененный наружно, вызывает продолжительное расширение периферических сосудов, выражающееся показателем 402,4 (рис. 2).

В группе средств, парализующих нервные окончания, определено было сосудистое действие бромистого 4-этило-аммония хлоризондамина, пендионида и арфонада.

Планиметрические показатели для хлоризондамина в дозе 5 мг/кг внутривенно равняются 9,6 для пендионида в дозе 10 мг/кг внутривенно, 8,5 для арфонада в дозе 10 мг/кг внутривенно — 17,0, что доказывает косвенным путем вдвое более интенсивное сосудистое действие арфонада по отношению к другим химическим соединениям этой группы (рис. 3).

Термографическая регистрация посредством аппарата для измерений потока теплоты дает возможность определить напряжение и длительность действия на периферические сосуды и может заменить плетизмографические методы. Создает возможность сравнения сосудистого действия среди лекарственных средств, имеющих близкую точку зацепления фармакодинамического, может пригодиться при оценке действия средств, действующих наружным путем, раздражающих, вызывающих гиперемию, а также и для исследования мазей, или же в соответственно измененном виде — для функциональных исследований при заболеваниях сосудистой системы.

Z. Szreniawski

## THE EVALUATION OF ACTION OF VASCULAR DRUGS BY MEANS OF AN APPARATUS FOR THE MEASUREMENT OF A STREAM OF HEAT

### Summary

The function of the apparatus for measurements of a stream of heat is based on the phenomenon of arising difference of potentials on the boundary of joining of two metals or alloys as a result of warming of the juncture.

The system of cold and warm ends placed homonymously on both sides of the plate from the non-conductor facilitates the establishing of the arising difference of potential strictly in proportion to the current of heat and reversible proportion to thermic conductivity.

This difference causes deviations of the mirror of the galvanometer registered in the photokimographic reading. Scaling of the apparatus makes it possible to mark on the axis of ordinates values corresponding to the loss of heat in cal/min/cm<sup>2</sup>. The base of time was marked on the axis of abscissae.

Since dilatation of the peripheral vessels is accompanied by increased blood flow and thus greater loss of heat — the estimation of this loss makes it possible to evaluate the intensity and the time of duration of dilatation or constriction of peripheral vessels.

The investigations were carried out on 60 rabbits placed in cages which prevented overheating. Two types of animals were isolated of rest-average, loss of heat 0.02 cal/min/cm<sup>2</sup> and 0.27 cal/min/cm<sup>2</sup>.

In order to establish the utility of this method and to compare the vascular action within the groups — cholinergic drugs were employed. These drugs lower the tension of smooth muscles and paralyze ganglia.

The obtained curves were evaluated planimetrically.

After introducing 20/kg i. v. ACh the indexes amount to 44.2 for carbominocholine hydrochloride in a dose of 12.5/kg i. v. — 59.0 in a dose of 16/kg i. v. — 111.6 (fig. 1). This points to the longer lasting vascular action of carbominocholine than ACh.

Among the drugs paralyzing smooth muscles after the introduction of papaverin hydrochloride in a dose of 20 mg/kg — planimetric indexes amount to 67.5 — for  $\beta$ -pyridine-carboxylic acid in the dose of 1.5 mg/kg — 28.4. Tetrahydrofurfurilic ester of nicotinic acid administered externally produces a long lasting dilatation of peripheral vessels, expressed by the index 402.4 (fig. 2).

In the group of drugs paralyzing ganglia the vascular action was estimated of tetra-ethyl-ammonium (Teab) chlorisondomine, pendiomide and arfonade bromide.

The planimetric indexes for chlorisondomine in a dose of 5 mg/kg i. v. amount to 9.6, for pendiomide in a dose of 10 mg/kg i. v. 8.5, for arfonade in a dose of 10 mg/kg — 17.0 which proves indirectly about twice greater vascular action of arfonade in comparison to other compounds of this group (fig. 3).

Thermographic registration by means of the apparatus for measurements of the stream of heat allows to evaluate the intensity and the duration of action of drugs on the peripheral vessels and may substitute pletysmographic methods. It forms the possibility of comparing the vascular action among signs of similar point of pharmacodynamic action, may be of use in the evaluation of the action of drugs administered externally, irritants, causing hyperemia and may be employed in the examination of ointments, liniments or adequately changed it may be employed for functional examination in the diseases of the vascular system.

## PISMIENICTWO

1. Kiedrzyński Z., Venulet J.: Acta Phys. Pol., 1957, 8, 377.

Otrzymano dnia 9. XI. 1957 r.