

ФАРМАКОЛОГИЯ

Н. А. Гаспарян

Электрофизиологическое исследование совместного действия морфина, амизила и этимизола на болевую чувствительность и дыхание кролика

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР С. А. Мирзояном 19/X 1966)

Включение центральных холинолитиков, в частности амизила, в состав премедикации позволило не только устранить побочное возбуждающее действие анальгетиков группы морфина, но и значительно снизить необходимые их дозы без снижения обезболивающего эффекта (¹). Однако депримирующее действие морфина на дыхательный центр амизилом не устраняется. Более того, согласно данным П. П. Денисенко (¹), амизил, как и метамизил, в токсических дозах вызывает смерть животных от первичной остановки дыхания.

Согласно литературным данным (²⁻⁴), антифеины, в частности этимизол (этилнорантифеин), являются стимуляторами дыхания центрального действия и при этом не только не снижают, но даже несколько усиливают анальгезирующий эффект морфина. Исходя из этого, представлялось интересным исследовать влияние этимизола в комбинации с морфином и амизилом параллельно как на болевую чувствительность, так и на дыхание.

В острых опытах на бодрствующих, но кураризированных кроликах, находящихся под искусственным дыханием, нами было изучено влияние морфина, амизила, этимизола и их комбинаций на реакцию активизации в ее электроэнцефалографическом проявлении, вызванную стимуляцией седалищного нерва. Биопотенциалы коры, срединных структур таламуса, гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга регистрировались четырехканальным чернильно-пишущим осциллографом.

В качестве показателя функционального состояния дыхательного центра мы регистрировали электрическую активность центрального отрезка диафрагмального нерва кроликов, находящихся под неглубоким хлоралгидратовым наркозом на шею выделялся левый диафрагмальный нерв и пересекался под ключицей. Серебряными электродами с центрального отрезка диафрагмального нерва отводились токи действия, которые регистрировались на фотопленке шлейфного осциллографа Н-102. Трахеальное дыхание при помощи фотоэлектрического датчика регистрировалось на фотопленке в виде кривой дыхательных движений животного. Одновременно производилась запись ЭКГ.

Как в опытах с записью биопотенциалов головного мозга, так и в опытах с записью биоэлектрической активности диафрагмального нерва препараты вводились внутривенно в дозах: морфин 1 — 10 мг/кг, амизил — 0,5 — 2,5 мг/кг, этимизол — 2,5 — 10 мг/кг.

1. Морфин (10 мг/кг) и амизил ($2,5 \text{ мг/кг}$) повышали порог реакции активации при раздражении седалищного нерва и подавляли эффект последствия. При совместном применении морфина с амизилом реакция активации подавлялась при употреблении этих веществ в значительно меньших дозах. Важно отметить, что если от смеси малых доз морфина с амизилом эффект их действия ограничивался только подавлением длительности периода последствия без изменения величины порога, то при увеличении их уже значительно возрастал и порог реакции активаций.

Введение одного этимизола ($2,5\text{--}10 \text{ мг/кг}$) вызывало резкую десинхронизацию фоновой ЭЭГ, и потому дальнейшее наблюдение за порогом активации становилось невозможным.

В больших дозах (10 мг/кг) этимизол снимал угнетающее действие морфина (10 мг/кг) на реакцию активации только в момент стимуляции, не восстанавливая при этом эффекта последствия. Однако введение на этом фоне амизила ($2,5 \text{ мг/кг}$) не только полностью восстанавливало угнетающее действие морфина, но и усиливало его так, что даже увеличение порогового напряжения тока в 4—7 раз не приводило к появлению реакции активации.

Известно, что присущая нервным клеткам склонность к множественной импульсации, даже в ответ на одиночный активирующий стимул, утрачивается при снижении их лабильности. Исходя из этого можно заключить, что угнетение последствия уже от малых доз смеси изучаемых нами препаратов можно рассматривать как результат снижения функциональной подвижности нейронов мозга.

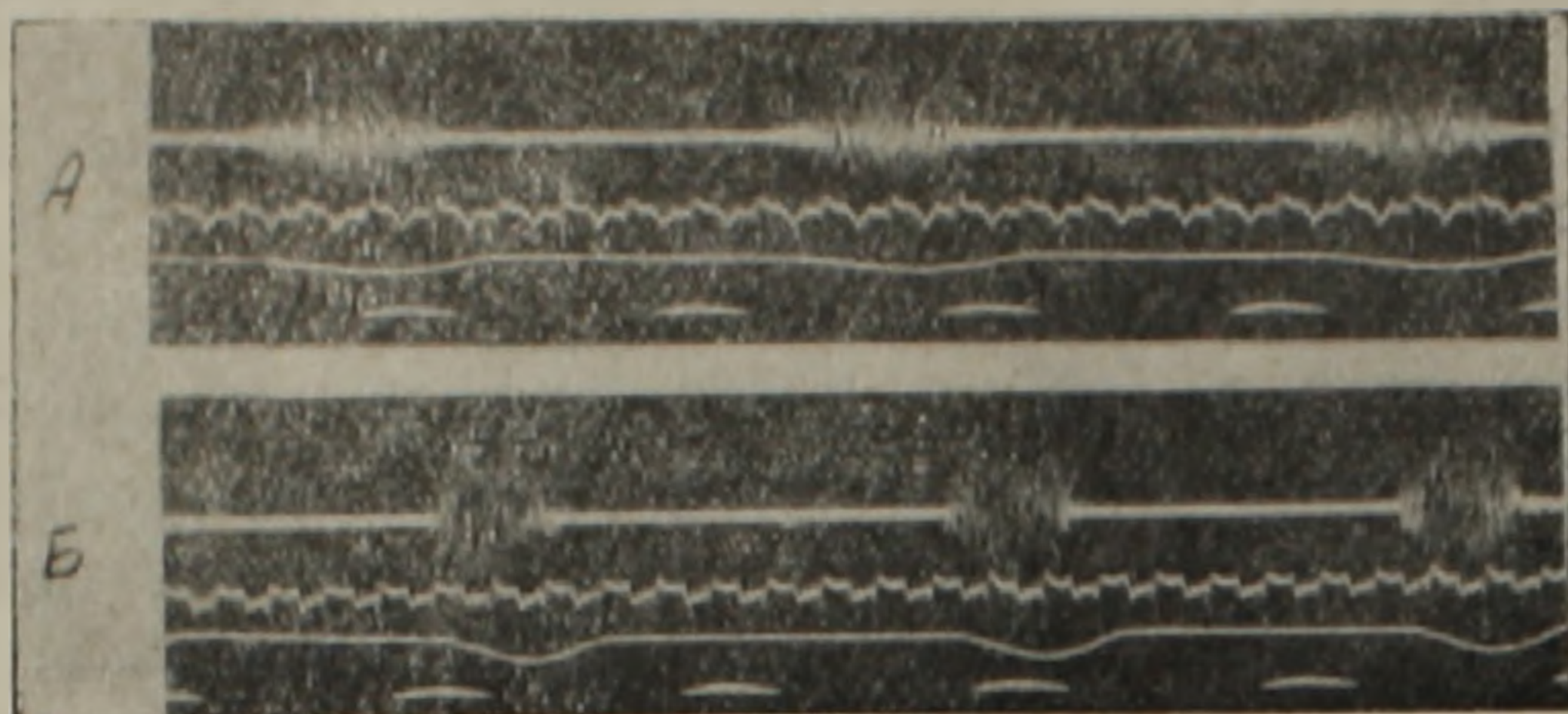
II. Морфин (10 мг/кг) вызывал угнетение дыхания. Осциллографически это выражалось в резком уменьшении амплитуды инспираторных импульсов (в 1,5—2 раза) и в некотором уменьшении количества импульсов в каждом залпе (на 10—20%). ЭКГ при этом практически не изменялась.

В противоположность морфину амизил лишь в субтоксических дозах ($2,5 \text{ мг/кг}$) вызывал незначительное снижение амплитуды инспираторных импульсов. ЭКГ при этом характеризовалась некоторым расширением комплекса QRS и увеличением зубца Т. Однако при введении амизила ($2,5 \text{ мг/кг}$) на фоне действия морфина угнетение дыхания оказывалось более выраженным, чем от одного морфина.

Этимизол ($5\text{--}10 \text{ мг/кг}$), в противоположность этим двум препаратам, вызывал резкое возбуждение дыхательного центра. На осциллограмме это выражалось значительным увеличением амплитуды инспираторных импульсов (в 1,5—2 раза) с небольшим увеличением количества импульсов в каждом залпе (10—20%). Однако период инспираторной активности несколько укорачивался (фиг. 1). Видимых изменений со стороны ЭКГ не наблюдалось.

Введение этимизола ($5\text{--}10 \text{ мг/кг}$) на фоне депрессии дыхания, вызванной комбинацией морфина с амизилом, приводило к выраженной нормализации биоэлектрической активности диафрагмального нер-

ва. Наряду с увеличением амплитуды инспираторных импульсов отмечалось увеличение количества залпов, что сопровождалось как углублением, так и учащением дыхательных движений. Однако ЭКГ по-прежнему характеризовалась расширенным комплексом QRS и увеличенным зубцом T.



Фиг. 1. Влияние этимизола на действия центрального отрезка диафрагмального нерва. А — норма; Б — после внутривенного введения этимизола (5 мг/кг). Сверху вниз: токи действия центрального отрезка диафрагмального нерва, электрокардиограмма, пневмограмма, отметка времени — 1 сек.

Таким образом, после введения этимизола каждый залп импульсации характеризуется тем, что в более короткий период инспираторной активности дыхательный центр воспроизводит большее количество импульсов с резко увеличенной амплитудой, но без заметного изменения количества залпов. Введение этимизола на фоне депрессии дыхания, вызванной комбинацией морфина с амизилом, восстанавливает функциональную деятельность центра дыхания, что выражается в увеличении амплитуды инспираторных импульсов и учащении импульсных залпов.

В ы в о д. Введение этимизола в состав смеси из морфина и амизила не влияет на анальгетический эффект последних препаратов, но устраняет их угнетающее действие на дыхательный центр.

Институт экспериментальной медицины
АМН СССР

Ն. Հ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Հագագրների ցավազգացության և շնչառության վրա
մորֆինի, ամիզիլի և էտիմիզոլի համակցված ազդեցության
էլեկտրոֆիզիոլոգիական հետազոտությունը

Գրականության տվյալների համաձայն, անտիֆեբրիլները, մասնատրապես էտիմիզոլը, հանդիսանում են շնչառության կենտրոնական զրգոցիչներ և միաժամանակ ոչ միայն չեն թուլացնում, այլ նույնիսկ որոշ չափով ուժեղացնում են մորֆինի ցավազրկող ազդեցությունը:

նյնեւով սրանից. մեզ հետաքրքրեց ուսումնասիրել չտիմիզոյի ազդեցութիւնը՝ մորֆինի և ամիզիլի համակցութեամբ, զուգահեռաբար, ինչպես ցավազգացութեան, այնպես էլ շնչառութեան վրա:

Նստային ներվի գրգռումից առաջացած ակտիվացման ռեակցիան՝ իր էլեկտրոֆիզիոլոգիական արտահայտվածութեամբ, մեր կողմից դիտվել է որպէս ցավի էլեկտրոֆիզիոլոգիական արտահայտում արթուն, բայց կուրարե ստացած ճագարների մոտ: Որպէս շնչառական կենտրոնի ֆունկցիոնալ վիճակի ցուցանիշ, մենք գրանցել ենք ոչ խորը թորա-հիդրատային նարկոզի տակ գտնվող ճագարների ստոմատային նյարդի կենտրոնական ճյուղի էլեկտրական ակտիվութիւնը:

Փորձի արդյունքները ցույց տվեցին, որ չտիմիզոյի ներարկումը մորֆինի և ամիզիլի համակցութեամբ, չի ազդում այդ պատրաստուկների ցավազրկող ազդեցութեան վրա, բայց վերաջնում է նրանց ընկճողական ազդեցութիւնը շնչառական կենտրոնի վրա:

ЛИТЕРАТУРА — Գ Ր Ա Վ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

- ¹ П. П. Денисенко, Автореф. дисс. докт. мед. наук, Л., 1962. ² С. В. Анничков, Ю. С. Бородин, В кн. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, стр. 149, Медгиз, Л., 1962. ³ Ю. С. Бородин, В кн. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, стр. 169, Медгиз, Л., 1962. ⁴ Э. Д. Костин, В кн. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, стр. 207, Медгиз, Л., 1962.

