

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Ректор- профессор , доктор медицинских  
наук А.Ф. ЗВЕРЕВ.

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

Заведующий - профессор, доктор медицинских  
наук А.К.САНГАЙЛО.

М.П.ВИХРЛЕВА

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕПРОТАНА.

Д и с с е р т а ц и я  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук.

г.Свердловск.

1962.

<u>В В Е Д Е Н И Е</u> .....	1-У.
<u>ГЛАВА ПЕРВАЯ</u> - ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕПРОТАНА / литературный обзор/....	1.
<u>ГЛАВА ВТОРАЯ</u> - ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВ- НОСТИ МЕПРОТАНА НА БЕЛЫХ КРЫСАХ... 36.	
1. Исследование методикой механи- ческого раздражения.....	36.
2. Исследование электрометрической методикой.....	53.
3. Исследование методикой хронакси- метрии.....	66.
4. Обсуждение полученных данных....	79.
<u>ГЛАВА ТРЕТЬЯ</u> - ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙ- СТВИЯ МЕПРОТАНА НА ЗДОРОВЫХ ЛЮДЯХ- - ДОБРОВОЛЬЦАХ МЕТОДИКОЙ МОТОСЕНСО- ГРАФИИ.....	84.
Анализ полученного материала....	109.
<u>ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ</u> -ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕПРОТАНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ ВОСПРИЯТИЯ ВНЕШНИХ РАЗДРАЖЕНИЙ МЕТОДИКОЙ ТЕЛЕХРОНО- РЕФЛЕКСОМЕТРИИ.....	115.
Анализ полученного материала....	133.

<u>ГЛАВА ПЯТАЯ</u> - КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕТРОТАНА/ АНДАКСИНА/ ПРИ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ К ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ.....	138.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	203.
ВЫВОДЫ.....	216.
ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	218.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема обезболивания была и остается в центре внимания многих разделов медицинской практики. Особое значение она имеет для хирургической анестезиологии, которая на современном этапе своего развития широко использует комбинирование средств, влияющих на различные звенья рефлекторной дуги. В целях получения полноценного обезболивания анестезиологи вынуждены прибегать к комбинации таких фармакологических средств, как наркотические, анальгезирующие, анестезирующие, холино- и адреналитические, антигистаминные вещества, ганглиоблокаторы, мышечные релаксанты и транквилизаторы.

Борьба с болью во время операции и в послеоперационном периоде считается одной из важных задач в хирургии. Но она не может быть сведена только к выбору метода обезболивания, так как восприятие боли во многом зависит от состояния психики больного. Ощущение боли является психическим актом взаимодействия организма с окружающей и внутренней средой, когда раздражения определенной интенсивности и продолжительности, поступающие в центральную нервную систему, воспринимаются как болевые и, несомненно, является результатом функции коры головного мозга. Именно в коре головного мозга происходит окончательный синтез болевых раздражений и формируется ощущение боли. Поэтому, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, для предохранения коры головного мозга от перераздражения

### III.

врачебные мероприятия должны быть направлены, с одной стороны, на ослабление поступающих в центральную нервную систему болевых импульсов, с другой стороны — на сдавление реактивности клеток центральной нервной системы путем усиления в них процессов торможения оборонительных реакций, устранения порочных связей и очагов застойного возбуждения.

Нельзя также забывать, что эффективность обезболивания во время операции в значительной степени зависит от подготовки больного в предоперационном периоде, когда на кору головного мозга действуют отрицательные внешние раздражения, связанные с ожиданием операции.

Чувство страха перед оперативным вмешательством и связанный с этим комплекс переживаний приводят к нарушению взаимоотношений между процессами возбуждения и торможения в коре и подкорке. В результате этого обостряется болевая чувствительность, больные нередко лишаются сна, т.е. целебного охранительного торможения корковых клеток.

Поэтому в предоперационном периоде необходимо сдавить психику, снижать вредное влияние обстановочной травмы, постепенно и осторожно готовить больных к предстоящей операции. Проведенная в это время премедикация повысит выносливость к боли, приведет к перестройке болевой чувствительности и, тем самым, окажет положительное влияние на течение самой операции и послеоперационного периода.

Так как восприятие боли у разных людей различно, для рационального построения обезболивания очень важно в пред-

операционном периоде выяснить индивидуальные способности приспособления центральной нервной системы больного к болевым раздражениям или, другими словами, определить корковую реактивность.

Основным направлением кафедры всегда было, наряду с исследованием болевого чувства, изучение выносливости к боли, повышение которой при медикаментозном воздействии ведет, вторично, к изменению дифференцировки чувства боли и к повышению болевого порога. Повышение выносливости к боли перестраивает тип отношения к боли от слабого к сильному / А.К.Сангайло, 1960 /, что особенно важно при подготовке больных к предстоящей операции.

На дифференцировку болевого чувства можно воздействовать препаратами, обладающими широким действием на функциональное состояние центральной нервной системы. Такое действие было установлено у бромидов /А.К.Сангайло, 1942/, стрихнина / Т.А.Ивановская, 1950 /, фенамина / И.М.Гришина, 1946 /, спермина / З.А.Назарова, 1954/ и некоторых других препаратов.

Таким образом изучение и внедрение в практику новых препаратов, повышающих выносливость человека к болевым раздражениям, является частью разрешения проблемы борьбы с болью.

В исследованиях по фармакологии боли кафедра подошла к проблеме, интересующей в настоящее время анестезиологов всех стран, к изучению новой группы веществ -транквилизаторов/ "противостраховых средств"/.

Среди транквилизаторов внимание исследователей привлекает препарат МЕПРОТАН /заграничные синонимы- мепробамат, мил -

таун, андаксин и другие/.

Этот препарат широко применяется в анестезиологии как транквилизатор, поэтому приобрел актуальность вопрос об изучении его анальгетических свойств.

Мепротан получен нами из Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института имени С.Орджоникидзе. В 1959 г. начато его клинико-фармакологическое исследование, при проведении которого мы, с одной стороны, использовали сравнительно-фармакологический принцип исследования с переносом работ от эксперимента к клинико-фармакологическому этапу, с другой стороны - разнообразные методические приемы для более полного изучения анальгетических свойств. При проведении клинических исследований мы пользовались венгерским аналогом мепротана - андаксином.

В своей работе мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Определить анальгетическую активность препарата на белых крысах методикой механического и электрического раздражения и методикой хронаксиметрии.
2. Установить методикой метосенсографии влияние препарата на пороги болевой чувствительности и на безусловную моторную реакцию, возникающую в ответ на болевое раздражение, у здоровых людей-добровольцев.
3. Методикой телехронорефлексометрии исследовать влияние мепротана на состояние различных анализа-

У.

торов путем определения изменения скорости и длительности реакции на световое, звуковое и кожное раздражения.

4. Провести клинико-фармакологическое исследование транквилизирующего действия препарата и выявить его влияние на пороги болевой чувствительности, выносливость к боли в клинических условиях при подготовке больных к операции.

Решение поставленных задач наряду с уточнением фармакологии препарата поможет решить вопрос о конкретных показаниях к применению мепротана в анестезиологии для премедикации.

## ГЛАВА П Е Р В А Я

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕПРОТАНА

#### Литературный обзор.

В последние годы все больше внимания уделяется новому разделу фармакологии - нейрофармакологии. Значительное место в этом разделе занимают седативные средства.

Седативными средствами / *Sedativa* / принято называть лекарственные вещества с успокаивающим действием. Эти вещества оказывают регулирующее действие на функции центральной нервной системы или путем усиления процесса торможения, или путем понижения процесса возбуждения.

Еще в те времена, когда не было письменности, человек, видимо, прибегал к тем средствам, которые по одному из их свойств можно отнести в настоящее время к седативным средствам / спирт, опий/. Использование этих веществ было связано с их способностью вызывать "душевный покой" с последующим сном, а также со способностью утолять боль.

Открытием в 1857 г. противосудорожного и в 1864г. седативного действия брома было положено начало современной эры в использовании седативных препаратов в клинике, особенно после подробных исследований И.П.Павлова и его учеников.

В прошлом столетии было обнаружено снотворное действие хлоралгидрата /1869 / , паральдегида / 1882/, а в начале

XX века- барбитуратов/1903/. Широкое распространение этих препаратов в значительной степени можно объяснить их способностью снимать тревожное состояние и психическое напряжение.

Для производных барбитуровой кислоты характерным является то, что в малых дозах они понижают двигательную активность и оказывают седативное действие, а в дозах  $<LD_{50}$  /менее 50% летальной дозы/ они вызывают у животных фармакологический сон. Поэтому было принято считать, что указанные два свойства, седативное и снотворное, представляют собой различные степени лекарственного действия и качественно не отличаются друг от друга.

Открытие группы транквилизаторов/*Tranquillizers* / показало, что седативным действием могут обладать вещества, не вызывающие снотворного эффекта в любой дозе ниже летальной. Снотворное действие вызывается этими препаратами только в дозе, близкой к летальной. / Л.А.Крандл, Р.К.Лим, 1959 /.

Говоря о самом термине " транквилизатор", необходимо отметить, что ранее он применялся для обозначения тех лекарств которые использовались для успокоения возбужденных больных. В настоящее время он ограничивается обозначением новой группы лекарственных веществ, седативное действие которых особенно эффективно при состоянии страха, тревоги, беспокойства и при психомоторном возбуждении. / Нурани, Noorani F 1957/.

В терапевтических дозах эти вещества не вызывают состояния наркоза или сна, но они облегчают наступление есте-

ственного сна, усиливают его, потенцируют действие наркотиков и снотворных. Клинически такие препараты могут способствовать сну, так как они устраняют беспокойство, но не оказывают такого снотворного действия, как больши́е дозы барбитуратов. Поэтому бромиды и барбитураты исключаются из групп транквилизаторов, как качественно отличающиеся от них.

Таким образом, раздел нейрофармакологии - группа новых седативных веществ - прошел большой путь от опиатов через барбитураты к транквилизаторам.

Учитывая большую клиническую ценность седативных средств, в последнее время многие лаборатории широко ведут изыскания и исследования новых успокаивающих веществ. В результате их клинического применения появилось много терминов, характеризующих фармакологические и терапевтические свойства этих средств.

В клинике широко применяются термины нейроплегические, нейролептические, нейrolитические вещества, психоседативные средства, транквилизаторы, атарактики, антифобические вещества и другие названия.

Предложенные термины часто являются взаимозаменяемыми. Так, латинское слово "*tranquitas*" в переводе означает - "покой", английское "*sedative*" переводится как успокаивать. Некоторые авторы в классификации выделяют группу атарактиков. Греческое слово "*ataraxica*" на русский язык переводится как "равнодушие, спокойствие

духа". Таким образом, термины транквилизаторы и атарактики по существу характеризуют одни и те же качества лекарственных веществ и являются синонимами.

Неоднократно делались попытки классифицировать новые седативные вещества, чтобы дать возможность практическому врачу правильно их использовать, но до сих пор нет единой классификации, которая бы отражала полностью свойства этих препаратов.

Все относящиеся к рассматриваемому отделу вещества классифицируются различными авторами чрезвычайно разнообразно, что крайне запутывает положение.

Разбираемые классификации мы подразделили на 3 группы. К 1 группе классификаций отнесены те, в основу которых взята химическая структура седативных веществ /см. таблицу 1/.

Таблица 1.

	Ф.М.Берджер.	В.В.Закусов.
1.Производные фенотиазина	Действуют на центральную нервную систему	1.Производные фенотиазина-амиазин, мепазин.
2.Производные раувольфии.		2.Алкалоиды раувольфии.
3.Производные дифенилметана.		3.Производные пропандиола -мепротан.
4.Производные пропандиола.	Центральные релаксанты.	

В этой группе классификаций имеется четкое разграничение седативных веществ по принципу химической структуры. Отличие предложенных классификаций заключается лишь в том,

что Берджер / Цит. по *Glasson B, 1959* / выделяет 4 подгруппы, а В.В.Закусов /1960/ только 3. Не понятно дополнение в классификации Ф.М.Берджера, где он вводит разграничение по принципу точки приложения. Не ясно, почему автор первые три подгруппы относит к веществам, действующим на центральную нервную систему, а четвертую подгруппу - к центральным релаксантам, хотя у производных пропандиола имеется отчетливое влияние и на психическую сферу.

Вторая группа классификаций берет в основу клинический эффект, и все успокаивающие вещества авторы этих классификаций называют транквилизаторами, которые, в зависимости от избирательности действия, подразделяются на подгруппу нейролептиков, центральных релаксантов и других средств./см.таблицу 2/.

По существу 1 подгруппа всех классификаций характеризует одну и ту же группу веществ, производных фенотиазина и раувольфии. По классификации Бове / цит. по М.Д. Машковскому, 1960/, это нейролептики, по Бейлону с соавторами / *Baylon H, 1958* / - сильные нейролептики, вызывающие нейроплегические и эндокринные нарушения, а по классификации, предложенной специальной комиссией Всемирной организации Здравоохранения в 1958 г., это подгруппа транквилизаторов с сильным действием.

3-я подгруппа по Бове - центральные релаксанты - соответствует 2-й подгруппе /по Бейлону с соавторами/ -

Таблица 2.

Классификация Бове.	Классификация Бейлон с соавторами.	Классификация Всемирной организации здравоохранения .1958.
<p>Транквилизаторы.</p> <p>1.Нейролептики с сильным угнетением ЦНС /аминазин, резерпин/.</p> <p>2.Антифобические со слабым антидепрессивным действием /амизил/.</p> <p>3.Центральные релаксанты с менее сильным успокаивающим действием без явлений депрессии /мепробамат/.</p>	<p>Успокаивающие вещества.</p> <p>1.Сильные нейролептики с нейролептическими и эндокринными нарушениями /аминазин, резерпин/.</p> <p>2.Успокаивающие средства без нейролептических свойств/мепробамат/.</p> <p>3.Атарактические средства, облегчающие и ускоряющие ответы ЦНС на стимулы/гидраксин/.</p>	<p>Транквилизаторы.</p> <p>1Транквилизаторы с сильным действием /нейролептики/.</p> <p>2.Транквилизаторы с меньшим действием /гидроксизин/.</p> <p>3.Седативные транквилизаторы /мепробаматы/.</p>

успокаивающим средством без нейролептических свойств и 3-й подгруппе - /седативным транквилизатором / по классификации специальной комиссии экспертов Всемирной организации здравоохранения, 1958 г.

„Атарактические средства“: по классификации Бове 4-я подгруппа ,Бейлона с соавторами 3-я подгруппа и подгруппа"транквилизаторов"с меньшим действием /2-я под-

группа / по классификации специальной комиссии экспертов Всемирной организации здравоохранения 1958г. включает одни и те же препараты. В классификации Бове выделяется еще подгруппа " антифобических средств" со слабым антидепрессивным действием.

К третьей группе мы отнесли те классификации, авторы которых исходили так же , как и авторы второй группы классификаций, из клинического действия./см.таблицу 3/.

Таблица 3.

Классификация Гейрл и Доти.	Классификация Боруса и конгресса психиатров в Цюрихе в1957г. Хаушильда.	Классификация Александра.
1.Нейролептические /производные фенотиазина и раувольфии/. 2.Ненейролептические или ортотимические /производные дифенилметана, пропандиола/.	1.Нейролептические вещества/ производные фенотиазина и раувольфии/. 2.Транквилизирующие вещества /производные пропандиола и дифенилметана: мепробамат, амизил/.	1.Транквилизаторы с сильным центральным угнетающим действием /аминазин, резерпин/. 2.Атарактические и антифобические /амизил/. 3.Центральные мышечные релаксанты/ мепробамат/.

Гейрл и Доти в своей классификации вообще не упоминают термин транквилизаторы, они подразделяют подгруппу нейролептических и ненейролептических веществ.

По классификации Боруса/ *Boruss J.C.* ,1955 /, Хаушильда/ *Hauschild F.* ,1960 / и по классификации конгресса психиатров в г.Цюрихе в 1957г. выделяется частная подгруппа транквилизаторов, но к ней относятся различные вещества.

Классификации Боруса, Хаушильда и конгресса психиатров в Цюрихе 1957г. близки. В своих выводах, они четко противопоставляют нейроплегические средства, производные фенотиазина и раувольфии, транквилизаторам, производным пропандиола и дифенилметана. В классификации Александра / *Alexander L* , 1958 / к транквилизаторам относятся вещества с сильным угнетающим действием, такие, как аминазин и резерпин.

Если мы сравним классификации третьей группы, то четко выступает взаимозаменяемость терминов. 2-я подгруппа /по Гейрл и Доти/ - ненейролептические или ортотимические вещества, производные дифенилметана и пропандиола, соответствуют транквилизирующим веществам по классификации Боруса, Хаушильда и классификации конгресса психиатров 1957г. По классификации Александра эта же подгруппа разделяется на подгруппу атарактических, антифобических веществ, производных дифенилметана, и на подгруппу центральных мышечных релаксантов, производных пропандиолов.

По существу все эти классификации ни чем не отличаются друг от друга, в основу всех их взята химическая классификация, и, в зависимости от силы и избирательности действия, авторы выделяют те или иные подгруппы.

Таким образом, даже в этих классификациях, в которых транквилизаторы выделяются в частную подгруппу психоседативных веществ, нет единой договоренности.

Из всех приведенных классификаций видно, что до сих пор нет единого мнения среди фармакологов и клиницистов, что понимать под термином транквилизаторы.

Если мы проследим по трем группам классификаций на примере аминазина и резерпина, как характеризуют их различные авторы, то приходим к выводу, что большинство авторов относят их к нейролептикам /по Бове, Гейрл и Доти, Борусу, Хауршильд, Бейлону с соавторами, классификации конгресса психиатров в Цюрихе, 1957 / и только по двум классификациям их называют транквилизаторами с сильным действием / классификация Александера и специальной комиссии Всемирной организации здравоохранения 1958 г./ . Это, вероятно, можно объяснить тем, что фармакодинамика этих препаратов исследована достаточно широко.

Большая несогласованность в классификациях особенно вскрывается при характеристике производных пропандиолов. /см.таблицу 4/.

На примере одного из производных пропандиола-МЕПРОБАМАТА видно, что одни авторы относят его к группе мышечных релаксантов, другие называют его успокаивающим средством без нейролептических свойств, а третьи - просто транквилизатором.

Таблица 4.

МЕСТО ПОЛОЖЕНИЯ МЕПРОБАМАТА В РАЗЛИЧНЫХ КЛАССИФИКАЦИЯХ.

<u>Классификации.</u>	<u>Группа</u>
Берджера и Александера.	Центральный мышечный релаксант.
Б о в е.	Центральный релаксант без явления депрессии.
Бейлон с соавторами.	Успокаивающее средство без нейролептических свойств.

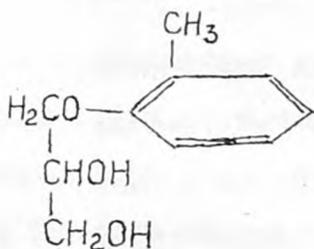
Классификации.	Группа
Специальной комиссии Всемирной организации здравоохранения, 1958г.	Седативный транквилизатор.
Боруса и Хаушильда.	Транквилизатор .
Гейрл и Доти.	Ненейролептический/ортогномический/.

Это является следствием различных направлений в исследовании производных группы пропандиолов. Одни авторы исследовали его как мышечный релаксант и поэтому относят его к группе центральных мышечных релаксантов. Другие, наряду с этим, не наблюдали явлений депрессии от препарата и характеризуют его как релаксант без депрессивных явлений. Третьи исследователи обратили внимание на его успокаивающий эффект и поэтому относят его к седативным транквилизаторам или успокаивающим средствам без нейролептических свойств.

Однако во всех предложенных классификациях психоседативные вещества объединяет ярко выраженное успокаивающее свойство. Поэтому мы считаем более правильным присоединиться к классификации, предложенной В.В.Закусовым, который предлагает все новые психоседативные вещества с успокаивающим действием называть транквилизаторами и, подразделяя их по химической структуре, выделяя группы веществ, действующих по типу аминазина, по типу резерпина и по типу мепробамата, предлагает ориентироваться на

основе наиболее характерных препаратов с широко изученной фармакодинамикой.

Из первых работ /Берджер, 1946 / по фармакологии производных групп<sup>Н</sup> пропандиолов стало известно, что эфиры глицерина способны наряду с мышечным параличом вызывать успокаивающее действие. Наиболее активным соединением в этой группе оказалась *О-толиловый эфир-мефенизин*. Мефенизин действовал кратковременно, так как в организме быстро окислялась его первичная гидроксильная группа, Кроме того, он обладал высокой токсичностью.



### О-ТОЛИЛОВЫЙ ЭФИР

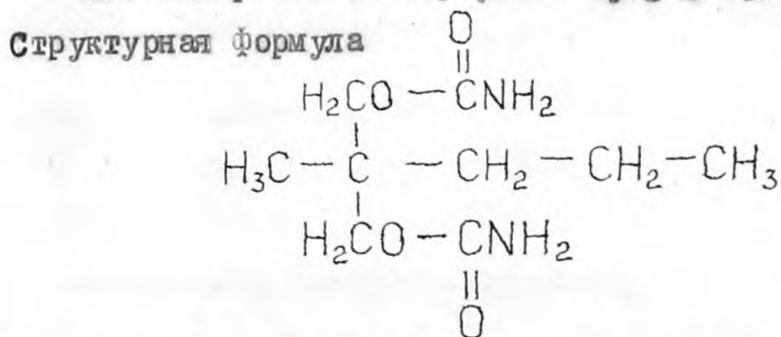
Позднее, в поисках препарата с более продолжительным действием и с меньшей токсичностью было синтезировано около 1200 препаратов производных эфиров глицерина.

Испытание *О-ТОЛОКСИПРОПИЛКАРБАМАТОВ* показало, что они не оказывают более длительного действия, чем *МЕФЕНИЗИН* /Р. Барлоу, 1959 /.

В 1950 г. Людвиг и Пич / *Ludwig, Pisch* / цитировано по *Charles N*, 1958 / получили новый препарат: 2 метил 2н пропил 1-3 пропандиол дикарбонат, который обладал свойствами мышечного релаксанта с ярким успокаивающим действием. Этот дикарбонат представляет собой сложный

эфир пропандиола с карбаминовой кислотой и является дериватом уретана, то есть сложного эфира карбаминовой кислоты  $\text{NH}_2\text{COOH}$ .

Его эмпирическая формула :  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ .



2 метил, 2н пропил, 1 - 3 пропандиол дикарбонат.

Структурная формула показывает, что препарат является соединением алифатического ряда, не содержит циклических структур. В его формуле отсутствуют ненасыщенные связи, повидимому, поэтому он мало токсичен и хорошо переносится.

Синтезированный препарат : 2 метил 2 н пропил 1-3 пропандиол дикарбонат был назван милтаун/ *Miltoun* /.

Позднее аналогичные препараты были синтезированы во многих странах мира. В настоящее время известно около 63 названий этого препарата с такой же химической структурной формулой: *Ampromat, Anathymon, Andaxin, Aneurgal, Ansiatan, Ansil, Ansiowas, Artolon, Biobamat, Cirpon, Cirponyl, Cypron, Diveron, Erina, Escuanil, Edenal, Epicur, Equanil, Gegexyl, Madiol, Mepantin, Meprostanum, Meparlon, Meproamate, Meproban, Meprodit, Meproon, Meprospan, Meprotabz, Miltoun, Miltoun, Nephentine,*

х/Международный термин этого соединения.

*Oasil, Pankalma, Pascin, Perequil, Pertanquil, Pimal, Placidon, Placitate, Prequil, Probamato, Probamyl, Procalmadiol, Procalmidol, Proquanil, Quaname, Quamil, Quietidon, Quivet, Resteril, Restinal, Restiril, Scolaxil, Sedanyl, Sedaxil, Setran, Tensonal, Tranquil, Tranquiline, Tranquisan, Trelmar, Urbil.*

В СССР препарат, соответствующий по химическому строению мепробамату, был синтезирован в ВНИХФИ профессором М.Я.Крафтом и Е.Г. Поповой и назван МЕПРОТАН/*Meprotanum*

Мепробамат представляет собой белый кристаллический порошок с горьковатым вкусом ; температура плавления 104- 108<sup>0</sup>; плохо растворим в воде : при 20<sup>0</sup> растворимость его - 0,34 % , с повышением температуры растворимость препарата повышается и при 39<sup>0</sup> она равна 0,79%. В органических растворителях препарат хорошо растворим.

При кипячении с кислотами или щелочами мепробамат подвергается гидролизу и расщепляется на пропандиол , аммиак и углекислоту. С неконцентрированными кислотами и щелочами препарат устойчив, не разрушается желудочно-кишечным соком, поэтому его можно применять внутрь. Из организма мепробамат выделяется с мочой ; 90% его соединяется с глюкуроновой кислотой и лишь 10% выделяется почками в неизменном виде. В моче не было найдено никаких веществ, которые можно было бы считать продуктами распада мепробамата/Берджер , *Berger F* , 1954/; Эйзенберг,Невиазер, *Eisenberg S, Nebiaser J* , 1957 /.

Первые фармакологические исследования свойств

мепробамата были опубликованы Берджером в 1954г. При детальном изучении свойств мепробамата было установлено его разностороннее фармакологическое действие.

К настоящему времени за рубежом по фармакологии мепробамата накопилось значительное количество работ и, хотя в отношении механизма некоторых сторон действия мепробамата у исследователей нет единого мнения, основные вопросы фармакодинамики изучены достаточно хорошо.

В Советском Союзе имеются лишь единичные работы: С.С.Либерман и В.Е. Галенко, 1960 ; Н.В.Кузина и С.С.Рудая , 1961 ; Н.Г.Рославлева, 1961 ; М.Н.Молоденков, Н.А.Супер, М.Д.Кацман, 1961 ; В.М.Банщиков, И.С.Романова, И.Н.Боброва, 1961. Однако в этих работах содержатся только первые сведения о фармакодинамике мепротана и его клиническом применении.

Мепробамат оказывает разностороннее влияние на функции центральной нервной системы, одним из проявлений которого является его седативный эффект.

Успокаивающее действие препарата изучалось во многих лабораториях и клиниках разнообразными методиками на различных видах животных.

Ф.М.Берджером, 1954; Несом ,Ресмусеном *Mass J. Rasmussen & W.* / 1958 и другими, установлено, что мепробамат при введении мышам, крысам, кошкам, собакам и обезьянам изменяет характер общего поведения животных. Авторы наблюдали исчезновение страха у обезьян после вве-

дения им мепробамата. Животные без боязни принимали предлагаемую пищу, у них исчезла агрессивность.

Исчезновение страха у животных после приема мепробамата не влияет на угасание условных рефлексов, у них значительно замедляется реакция на опасность. / Фогт, *Vogt M.* 1958 ; Берджер с соавторами ,1959/.

Исследования, проведенные многими авторами /Шалек с соавторами *Schallek W.* ,1956 ; Тедеси с соавторами *Tedeschi A. E.* ,1959 ; С.С.Либерман и В.Е.Галенко,1960 и другие/ ,также показали наличие у мепробамата ярко выраженного успокаивающего действия.

При сравнении действия мепробамата с другими транквилизаторами было обнаружено, что седативное действие мепробамата отличается от соответствующего действия резерпина и хлорпромазина тем, что после резерпина животные находятся в состоянии кататонии, а от хлорпромазина они становятся апатичными, но сохраняют агрессивность и подозрительность. / Францескини и Димитри, *Franceschini G, Dimitri E.* ,1958/. Успокоение животных , нарастающее с увеличением дозы мепробамата, сопровождается уменьшением их двигательной активности / Киннард Карр, *Kinnard G, Carr C* ,1957 ; Карли, *Karli P.* 1959 /. Авторы установили, что мепробамат в дозе 125мг/кг. веса только частично угнетает активность мышей, а в более высоких дозах /200 мг/кг/ вызывает полное угнетение активных движений.

Штерн, Жукович /*Stern P, Zukovic S*,1958/, изучая угнетающее действие мепробамата на бойцовых рыбках, показали,

что препарат в дозе 1 мг/литр почти в 4 раза уменьшает агрессивность рыб, помещенных в аквариум с зеркальными стенками.

Интересную работу провел Р.Е.Тедеш с соавторами /1959/, изучая влияние мепробамата на агрессивность у мышей, вызванную электрическим раздражением. Как следует из работы, для снятия агрессивности у мышей требовались меньшие дозы, по сравнению с дозами, которые тормозили моторную и шоковую реакции. Авторы обратили внимание также на тот факт, что другие транквилизаторы /резерпин/, в одной и той же дозе, в отличие от мепробамата, тормозят агрессивность, моторную и шоковую реакции и вызывают седативный эффект.

Увеличение дозы мепробамата вызывает у животных сонливость с последующим сном. Ганглов /*Gangloff H*, 1959 / при электроэнцефалографическом исследовании установил, что электроэнцефалограммы, полученные после введения барбитуратов и больших доз мепробамата, очень похожи между собой. Монтанини, Терранова / *Montanini R, Terranova R*. 1957 . изучая действие мепробамата на кроликах, также сделали вывод о сходстве энцефалограммы, полученной от действия мепробамата и барбитуратов.

Исследуя действие мепробамата на потенциалы головного мозга, Берджер с соавторами /1957 / приходят к заключению, что препарат вызывает синхронизацию потенциалов в таламусе, не влияя на электрическую активность других участков головного мозга.

Хант/ *Hunt H.F.*, 1957 / пытался выяснить механизм успокаивающего действия мепробамата методом условных рефлексов. Автор показал, что 80 мг/кг мепробамата у крыс не препятствуют выработке условнорефлекторной двигательной реакции. Однако эта реакция была ослаблена, менее генерализована и угасла медленнее, чем у контрольной группы животных.

Необходимо отметить, что двигательные реакции не могут служить надежным критерием функциональных изменений корковых процессов. Дело в том, что мепробамату, кроме успокаивающего свойства, присуще релаксирующее действие. Поэтому изменение двигательной реакции после введения мепробамата может быть связано с этим видом его действия.

Расслабляющее действие мепротана отмечено многими исследователями. У животных мепробамат в дозе 100 мг/кг и выше вызывает вялый паралич произвольных мышц, который полностью и самопроизвольно проходит через 5-7 часов /Берджер, 1954/.

Капорале, Бенедетти /*Caporale A, Benedetti M*, 1957/, применяя мепробамат в клинических условиях, у больных не наблюдали расслабляющего действия.

Наблюдениями ряда других авторов /Эйзенберг и Невиязер, 1957; Кверси и Доглиотти, *Quersi M, Dogliotti G*, 1958; Франческини и Димитри, 1958; Гальперин, Пейтон, *Galperin A, Payton B*, 1959/ у больных в клинике после назначения мепробамата отмечено снижение мышечного

гипертонуса.

Это, вероятно, можно объяснить тем, что разница между терапевтической дозой, вызывающей седативный эффект, и дозой, вызывающей релаксацию скелетных мышц, довольно велика. Это положение подтверждается клиническими наблюдениями Катца/ *Katz E.* ,1958 /.

Вполне понятен интерес к вопросу взаимодействия мепробамата, являющегося мышечным релаксантом, с другими миорелаксантами.

В эксперименте на животных Ингольз, Гринберг/ *Ingalls J. Greenberg L.* ,1959/ установили, что подпороговые дозы мепробамата и кураре дают только снижение мышечного тонуса, но не паралич. При этом отсутствуют токсические явления. Пороговые же дозы мепробамата, усиливая действие кураре, одновременно повышают его токсичность. Гутьерес / *Gutierrez J.R.* ,1958/ ,применяя мепробамат в комбинации с миорелаксантами в клинике, отмечает, что дозы миорелаксантов не приходится уменьшать, но применение мепробамата позволяет исключить применение декураризирующих средств у большинства больных. Автор предполагает, что мепробамат ускоряет обмен кураре и тем самым уменьшает его токсические явления.

Хотя мепробамат является мышечным релаксантом и, по мнению некоторых авторов, потенцирует действие других миорелаксантов, по механизму релаксации мышц он существенно отличается от курареподобных препаратов. Мепробамат не оказывает влияния на передачу возбуждения в нервно-мышеч-

ных синапсах, он блокирует передачу возбуждения в нейронах спинного мозга, таламуса и гипоталамуса /М.Д.Машковский, 1960/.

Несмотря на многочисленные работы, посвященные исследованию фармакологических свойств мепробамата, механизм действия его нельзя считать окончательно установленным. С точки зрения решения вопроса о механизме центрального действия мепробамата большой интерес представляет работа Шюарда и Мазоне /*Chauchard P, Mazone H.*, 1956 /.

На основании изучения механизма центрального паралитического действия некоторых психотропных веществ на крысах они приходят к выводу, что резерпин подавляет преимущественно функцию коры головного мозга и мало влияет на регуляторные центры ствола головного мозга; мепробамат же, в отличие от резерпина, первично угнетает центры ствола головного мозга, а на кору действует вторично.

К аналогичным выводам пришел Берджер с соавторами /1957/ , проводя исследование действия транквилизаторов на крысах.

В своей работе Клетцин и Берджер /*Kletzkin M, Berger F.*, 1956/, Гаттузо, Николетт /*Gattuso R, Nicolett F.*, 1958/ показывают, что определенную роль в центральном действии мепробамата играет, в частности, его влияние на активность лимбической системы, которая тесно связана с эмоциями. В то же время мепробамат не влияет на ретикулярные образования среднего мозга, связанного с функцией сознания.

Необходимо учитывать, что действие мепробамата не может быть сведено только к избирательному влиянию на локализованный отдел нервной системы. Имеющиеся данные показывают, что следует учитывать его влияние на разные звенья нервно-рефлекторной регуляции, включая и высшие отделы центральной нервной системы /Мекела, *mäkela S*, 1959/.

Так, известно, что мепробамат обладает и противосудорожным действием.

Изучая действие мепробамата и морфина на рефлекторную возбудимость, Скаринци /*Scarinci V*, 1957/ установили явления антагонизма этих препаратов.

Автор выдвигает предположение о том, что антагонизм мепробамата и морфина осуществляется, с одной стороны, на уровне продолговатого мозга, с другой стороны - в области синапсов спинного мозга.

Следует отметить, что действие мепробамата не однотипно при различных судорожных реакциях. В относительно небольших дозах - 40- 60 мг/кг, мепробамат способен предупреждать развитие рефлекторного двигательного припадка у кроликов и собак. Начиная с дозы 80 мг/кг. препарат предотвращает судороги, вызванные фарадическим током, в то же время он не прекращает уже развившийся судорожный припадок /В.Скаринци, 1956/.

Кроме судорог, вызываемых фарадическим током, мепробамат предохраняет животных и от аудиогенных припадков. Для мышей чувствительной линии, дающих 100% припадков при

раздражении звуком , предупреждающая доза мепробамата равна 70 мг/кг./Бузнель с соавторами *Busnel R. G.* 1958 /; для мышей, дающих припадки в 50% случаев, защитная доза равна 150 мг/кг /Плотников, *Plotnikoff N. P.* 1959/.

Суиньярд /*Swinyard E.* , 1959/ , изучая антисудорожное действие мепробамата на мышах, установил, что при аудиогенных судорогах защитная доза равняется 89 мг/кг, а при электрошоковых судорогах- 187мг/кг , т.е. для предотвращения судорог , вызванных электрошоком, нужны большие дозы мепробамата.

В данном случае это, по видимому, можно объяснить большей противосудорожной активностью мепробамата в отношении судорог, возникающих преимущественно на уровне спинного мозга, по отношению к электрошоковым судорогам, зависящим от высших отделов центральной нервной системы.

Изучая порог судорожной активности пентилентетразола в опытах на мышах, Чин и Суиньярд /*Chin L, Swinyard E.* , 1958/ нашли, что после однократного введения мепробамата в дозе 300 мг/кг , порог судорожной активности пентилентетразола повышается в 4,5 раза , а после курсового применения /1200 мг/кг в сутки в течение 7 дней и 1800 мг/кг в течение 5 дней/ - только в 2,9 раза по сравнению с контролем. При отмене препарата авторы наблюдали повышение возбудимости центральной нервной системы, которое выразилось в снижении порога судорожной активности пентилентетразола. По видимому, при длительном применении мепроба-

мата у мышей развивается толерантность к нему.

Ряд авторов / Берджер, 1954, Берджер с соавторами, 1959, С.С.Либерман и В.Е.Галенко, 1960 / исследовали антиконвульсивное действие мепробамата при судорогах, вызываемых стрихнином. Они установили, что мепробамат предотвращает или ослабляет конвульсии от стрихнина.

Однако, имеются указания Симона / *Simon J.*, 1958 / о том, что действие судорожных средств / стрихнина / , под влиянием мепробамата в больших дозах , усиливается. Автор показал изменение характера действия мепробамата в сочетании со стрихнином в зависимости от дозы. Так, предварительное введение животным 0,15 г/кг мепробамата предотвращает судороги от стрихнина, и у животных имеется только повышение рефлексов. А введение внутрь 0,25 , 0,45, 0,84 и 1,0 г/кг мепробамата усиливает судороги от стрихнина и длительность их возрастает параллельно с увеличением дозы. Животные, получившие смертельные дозы стрихнина и мепробамата / 0,25 - 0,45 г/кг /, остаются живыми, а получившие более высокие дозы мепробамата погибают. Симон высказывает предположение, что малые дозы мепробамата превращаются в организме в вещество, блокирующее стрихнин, а высокие дозы, с одной стороны, замедляют метаболизм стрихнина, с другой - блокируют защитные силы организма.

Мерсиер, Этценшпергер *Mercier J. Etzensperger* 1959, изучая действие мепробамата на различных животных, у которых большими дозами морфина вызвано возбуждение, нашел, что препарат в дозе 80 мг/кг / для юшек и 100 мг/кг веса для

мышей оказывает слабое успокаивающее действие. С другой стороны, Скаринци /1957/ установил, что доза 70-80 мг/кг при внутривенном введении снимает резкое падение артериального давления и значительное нарушение дыхания, вызванное внутривенным введением 10 мг/кг и внутримышечной инъекцией 30 мг/кг морфина. При этом повторное введение морфина не отражается на сердечнососудистой и дыхательной системе.

Внутривенное введение 70-80 мг/кг мепробамата кроликам прекращает развившуюся от морфина мышечную гипертонию с повышенной рефлекторной возбудимостью. Животные спят 5-6 часов, затем наступает состояние обездвиженности в течение 6-8 часов, после чего активность животных восстанавливается. Смерть у них наступает через 10-12 дней без предшествующих судорог.

Выявление противосудорожного действия мепробамата в эксперименте позволило применить его в клинике. Так, Перльштейн / *Perlstein M.A.* ,1956/ ; Субирана и Олер / *Subirana A, Oller D.L.* ,1958/ применили мепробамат при эпилепсии и установили его расслабляющее действие только при малых припадках, а при общих припадках эффект оказался меньше.

Применяя мепробамат при столбняке, Гнатци / *Gnatzy H.* , 1960/ сделал вывод, что мепробамат предупреждает только те приступы судорог, которые вызываются экстероцептивными раздражениями. Но в то же время уже развившийся

судорожный приступ не устраняется даже большими дозами мепробамата.

Одной из характерных особенностей мепробамата является его способность усиливать действие различных веществ, влияющих на центральную нервную систему. Особенно важным с практической точки зрения следует считать потенцирование мепробаматом веществ с центральным механизмом действия, а именно- наркотиков, анальгетиков и снотворных.

В эксперименте на мышах Грана, Лилла / *Grana E. , Lilla L. , 1957* / установили, что при внутрибрюшинном введении 100 мг/кг, мепробамат увеличивает продолжительность эвипанового наркоза.

Применяя препарат в клинике, ряд авторов [Санджиорджи, Паризи / *Sangiorgi G. , Parisi A. , 1958* /; Гутierrez / *Gutierrez J.R. , 1958* /; Кверси, Бьянчетти / *Quessi m. , Bianchetti , 1959* /] своими наблюдениями подтвердили экспериментальные данные относительно потенцирования наркотиков.

Вместе с тем следует отметить, что Асси Альдо / *Assi Aldo , 1957* /; Дамиа, Фантони / *Damia G. , Fantoni A. 1956* / и другие, применяя мепробамат в клинических условиях, не наблюдали потенцирования наркотических веществ.

Оказывая сам по себе слабое снотворное действие, мепробамат удлиняет и усиливает действие снотворных. Из работ по фармакологии мепробамата / Берджер, 1954; Фроммель, Флэри, *Frommel E.D. , Fleury G. 1957* :

С.С.Либерман и В.Е.Галенко, 1960 / стало известно, что мепробамат способен значительно усиливать действие снотворных веществ.

Большой интерес представляет свойство мепробамата потенцировать действие анальгетических веществ. В эксперименте на животных отечественными авторами -Н.В.Кузиной, С.С.Рудая /1961/ было показано, что мепротан/мепробамат/ увеличивает и усиливает продолжительность аналгезии, вызванную пирамидоном.

Следует отметить сообщения клиницистов Кверси и Доглиотти / *Querci m.* , *Dogliotti G.* ,1958 /, которые наблюдали ,при применении в детской хирургической практике, некоторое обезболивающее действие мепробамата при хирургических перевязках. Такого же мнения придерживаются Капорале, Бенедетти / *Caporale A.* , *Benedetti m.* ,1957/. Авторы отмечают, что курсовое применение мепробамата при скелетном вытяжении дает возможность не назначать анальгетиков в период тракции. У больных после назначения мепробамата уменьшилась боль при вытяжении в травмированных участках, и больные хорошо переносили боль. По мнению Гуттиерса/1958/, В.М.Банщикова с соавторами/1961/ после назначения в послеоперационном периоде мепробамата отмечается его обезболивающее действие и не требуется назначения болеутоляющих средств.

Мепробамат обладает также целым рядом фармакологических свойств, которые, однако, выражены незначительно и поэтому не играют существенной роли в фармакологии этого

препарата. К подобным свойствам мепробамата можно отнести его противогистаминную активность, которую, по мнению Каминского с соавторами / *Kaminsky A* , 1956/, можно с успехом использовать в дерматологии.

В большой зарубежной литературе, посвященной изучению фармакологических и лечебных свойств мепробамата отмечается, что в отличие от аминазина, резерпина мепробамат не оказывает существенного влияния на вегетативный отдел нервной системы. Однако, Пеш с соавторами / *Pesch J.* , 1958/ ; Гарретт с соавторами / *Garret J.* , 1958/, исследуя мепробамат *in vitro* , установили, что мепробамат оказывает спазмолитическое действие, *in situ* мепробамат в дозе 20-40 мг/кг прекращает сокращение тонкого кишечника , снижает кровяное давление у наркотизированной собаки.

При клиническом применении Кверси , Доллиотти /1958/, не отмечали действия мепробамата на вегетативный отдел нервной системы.

У здоровых людей в обычных терапевтических дозах мепробамат не вызывает сколько-нибудь заметных изменений условно-рефлекторной деятельности.

Рядом авторов проводилось исследование влияния мепробамата на скорость и точность двигательных реакций, на внимание и на другие психические процессы. Большинство авторов приходят к выводу, что мепробамат в терапевтических дозах незначительно изменяет эти показатели. Так, Марки с соавторами / *Marquis D.* , 1957/ установил, что мепро-

багат при однократном введении не влияет на поведение лиц при вождении автомобиля, не изменяет ни точность реакции на световое и звуковое раздражение, ни скорость ее выполнения.

Такого же мнения придерживаются Лумис и Уест/*Loomis J., West J.C., 1958/*. Своими исследованиями они показали, что однократный прием 0,8 г мепробамата не изменяет точности и скорости реакции на желтый свет. Однако, при повторении этой дозы реакция на свет через 2 часа значительно замедляется.

Такие же результаты получил Рейтан/*Reitan R., 1957/*. Автор показал, что двукратный прием мепробамата в дозе 1,2 грамма и 0,4 грамма соответственно за 2 часа и за 1 час до исследования приводит к значительному нарушению скорости и точности реакции на световой сигнал по сравнению с контролем. Автор не получил существенных изменений психологических тестов при длительном применении мепробамата в дозах 0,4 грамма в день.

Корнетский /*Kornetsky S., 1958/*, исследуя влияние мепробамата на время и скорость реакции на световое раздражение, а также на скорость двигательной реакции и дифференцировку условного рефлекса, делает из своего исследования вывод о том, что мепробамат в дозе 0,8 - 1,6 грамма значительно удлиняет время реакции на свет, снижает моторную функцию и замедляет реакцию на приобретенный ранее навык.

Большинство авторов утверждают, что токсичность мепробамата незначительна / Берджер, 1954 ; Корнетски, 1958 ; Габриел / *Gabrielle G.* /, 1958 ; Бойд, *Boyd L. J.*, 1958; Ганглов, 1959/.

Летальная доза для крыс при приеме внутрь равна 1,5 г/кг веса животного. Длительное применение мепробамата не оказывает токсического влияния на организм. Изучая токсичность препарата на собаках в подостром опыте в течение 60- 70 дней при ежедневном приеме ими по 1 грамму мепробамата, Берджер /1954 / не нашел изменения в составе крови и мочи. Состояние собак было хорошим, вес их увеличивался. При микроскопическом исследовании внутренних органов патологических изменений не обнаружено. При более длительном назначении, в течение 15 месяцев, большой дозы мепробамата, составляющей 2 % принятой пищи у исследуемых крыс, автор не наблюдал никаких поражений, за исключением незначительной потери в весе.

Можно считать, что мепробамат не токсичен также и для людей. Об этом свидетельствуют сообщения Селлинга /*Selling L. S.* , 1955/ о двух больных, принявших с суицидальной целью 40 и 20 граммов мепробамата, после чего у них наблюдалось ступорозное состояние с гипорефлексией и последующим продолжительным сном. У больных отмечалось угнетение дыхания, замедление пульса, падение артериального давления. После приема аналептиков состояние больных нормализовалось. Препарат в терапевтических дозах не оказывает действия на формулу крови, на функцию почек и печени, на

сердечную деятельность и температуру тела.

Так, Кверси и Доглиотти/1953/, проводя клинические испытания мепробамата, отмечают, что даже при очень тяжелом состоянии и симптомах поражения почек / белок, цилиндры и микрогематурия/ он хорошо переносился больными. Эти авторы не наблюдали изменения ударного объема сердца, тонуса прекапиллярных артериол, ритма сердечных сокращений и дыхания. При учащенном сердцебиении и дыхании после назначения мепробамата ритм становился более правильным и спокойным.

В более ранних исследованиях, относящихся к периоду 1954-1956 гг., отмечалось, что у мепробамата вообще отсутствуют или обнаруживаются лишь незначительные побочные действия. Но уже в 1956 г. и в последующие годы появились сообщения об аллергических кожных реакциях, сыпях, ангионевротических отеках, повышенной сонливости, нарушении координации движений/ Дамия, Фантони, 1956/.

Имеется сообщение Флорис и Рамбелли/ *Floris v. Rambelli*, 1956/ о появлении у больных незначительной лейкопенией при длительном назначении мепробамата.

Все указанные выше побочные явления быстро проходили при отмене препарата или назначении антигистаминных веществ.

Основываясь на большом клиническом опыте ряд авторов /Коломб, Милетто, *Colomb H, Miletto G.* 1957.; Селлинг, 1955; Борус, 1955/ утверждают, что мепробамат не вызывает привыкания. Однако в последнее время, как сообщает Каминский с

с сотрудниками / 1956 /, наблюдалось несколько случаев, когда больные требовали назначения препарата, так как он вызывал у них эфорию.

Данные, имеющиеся в литературе, позволяют сделать вывод, что противопоказания к применению мепробамата отсутствуют.

Таким образом, рассмотренные фармакологические свойства мепробамата говорят о ценности его для клинического применения. О его практической значимости свидетельствуют проведенные клинические наблюдения.

Первоначальные клинические испытания препарата были проведены в области психиатрии. Для психиатрии особенно ценным является способность мепробамата снижать психическое напряжение больных, вызывать длительное успокоение.

Борус, 1955 ; Селлинг, 1955 ; Колломб с сотрудниками, 1957 ; Хинтон, *Hinton J.M.*, 1958 ; Пеннингтон, *Pennington V.M.*, 1959 ; В.М. Банщиков с соавторами, 1961 получили хорошие результаты особенно при заболеваниях, характеризующихся возбуждением, повышенным психическим напряжением и страхом. При остро-возникающих патологических состояниях эффект был значительно лучше, чем при хронических /Поллард, *Pollard J.C.*, 1959 ; Гарднер, *Gardner A.*, 1957 /.

В терапевтической клинике мепробамат использовался при лечении коронарной недостаточности / Руссек, *Russek H.J.* 1959 /, гипертонической болезни и других заболеваниях как дополнение к антикоагулянтной терапии - для воздействия на компонент страха при болевом комплексе /Бейлон с со-

авторами, *Bejlon H.* 1958 ; Вальдман, Пельнер *Waldman S, Pelner L.* 1958 / . И там, где обычно<sup>е</sup> лечение не давало нужного результата , назначение небольших доз мепробамата приводило к быстрому улучшению.

Применение препарата, как вспомогательного средства, при терапии у больных с гипертиреозом и нейровегетативной дистонией / Раймонди, *Raymond G.* 1958; Бальдуни, *Balduini m,* 1956/ дает хорошее успокаивающее действие, ослабление нервного напряжения, снижение показателей основного обмена. О положительных результатах применения мепробамата сообщают также Чикала / *Cicala P.* , 1956/; Ромерио, Аргентина / *Romero C, Argentina H.* , 1957/ , которые назначали мепробамат при заболеваниях желудка с выраженным нервным синдромом. Линценых / *Linczenich H.* , 1958 / , Крафт с соавторами / *Kraft J. A.* , 1959/ , назначая мепробамат у детей , которые с трудом привыкали к новой обстановке; получали у них хороший успокаивающий эффект. Мепробамат снимал возбуждение и благоприятно влиял на поведение детей в стационаре.

Белафски с соавторами / *Belaŕzky H. A.* , 1956 / , Лакман / *Lackmann A.* , 1958/ , Куроне, 1958 ; Петронио, 1958, Адагия / *Adatia m. D.* , 1958/ , Моснер / *Moeszner G. F.* , 1959/ , Балк / *Balk X.* , 1960/ применяли мепробамат в акушерской и гинекологической практике. Авторы приходят к выводу, что мепробамат улучшает общее самочувствие женщин, укорачивает период раскрытия зева шейки матки и изгнания

плода, так как он способствует более эффективному расслаблению мышц промежности без угнетения гладкой мускулатуры. Эрмилья /*Ermielia G.*, 1956/ и Пеннингтон/1957/, используя мепробамат у женщин с дисменореей и климактерическим синдромом с выраженными нервными наслоениями, получили хороший результат.

Многие авторы применяли мепробамат при самых разнообразных заболеваниях: при алкоголизме /Л.С.Семлинг, 1955, Гринберг с соавторами/*Greenberg*, 1957/, при призывании к барбитуратам/ Флорис и Рамбели, 1956/, перед электрошоковой терапией / Таль, *Thal n.*, 1956/.

В литературе имеются указания об эффективности применения мепробамата в неврологической практике при лечении малых форм эпилепсии, при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом / Перлштейн, 1956; Субирана с соавторами /*Subirana a.*, 1958/; Бенетацо, Морокути/*Venetazzo B., Morocutti C.*, 1956/.

Камински с сотрудниками/1956/, применяя мепробамат при дерматозах с выраженным зудом, получили очень хороший результат.

Ряд авторов /Дамия и Фантони, 1956; Кастровилли с сотрудниками, 1956 / назначали мепробамат с целью воздействия на психическое состояние перед выполнением некоторых клинических исследований: при определении основного обмена, при бронхоскопии.

В хирургической практике мепробамат применяется для премедикации при подготовке больных к оперативному

вмешательству для успокоения нервной системы, уменьшения чувства страха перед операцией, для понижения мышечного напряжения.

Боно, Газанига / *Воро И.*, *Газханигат*, 1959 / ;  
Ризи Галетто / *Rizzi R., Galotto E.* 1957 / ; М.Н.

Молоденков с соавторами / 1961 / считают, что препарат в сочетании с группой аминазина и анальгетиками может с успехом применяться при хирургических операциях.

По данным Гутьерса / 1958 / предварительное назначение мепробамата перед наркозом уменьшает расход барбитуратов для вводного наркоза почти на 25 % и обезболивающих веществ на 15 %. Больные быстро засыпают, сон их более спокойный и продолжительный.

Другие авторы / Асси Альдо, 1957 ; Кверси, Доглиотти, 1958 / , наблюдая под влиянием мепробамата успокоение, уменьшение периода возбуждения от наркотиков, не отмечали уменьшения расхода наркотиков, увеличения продолжительности наркоза.

Кастровилли с соавторами / 1956 / отметили после назначения мепробамата более быстрое наступление наркоза, уменьшение периода возбуждения. Больные чаще переходят из наркотического сна в физиологический сон без возбуждения, спят дольше и, при необходимости, легко пробуждаются.

Дамия и Фантони/1956/ ,Ризи и Галеотто/1957/, отмечая хорошее успокаивающее действие после мепробамата у 1049 больных, считают, что препарат не изменяет продолжительности действия наркотизирующих препаратов. Только в отдельных случаях авторы наблюдали незначительное уменьшение требуемой для наркоза дозы.

Боно, Газанига /1959 /, основываясь на том положении, что мепробамат облегчает наступление физиологического сна, уменьшает психическое и мышечное напряжение, обуславливает быстрое и полное пробуждение, ввели мепробамат в фармакологическую смесь: прометазин, меперидин и мепробамат, для использования её при подготовке больных к операции.

Кверси, Доглиотти/ 1958/ ,проводя широкое исследование мепробамата в клинике, приходят к выводу, что препарат является ценным при подготовке больных, он оказывает седативное действие, облегчает наступление вводного наркоза. По мнению авторов в комбинации с симпатолитическими веществами мепробамат всегда давал хорошие результаты, обеспечивая гладкое течение наркоза.

Другие клинические наблюдения / Ламфиер, *Lampfieri F.A.* 1957 ; В.М.Банщиков с соавторами, 1961/ проводились у больных в послеоперационном периоде, после различных операций на брюшной и грудной полостях. У больных наблюдается общее успокаивающее действие, уменьшение эмоционального напряжения, нормализация сна.

Кроме того, назначение мепробамата, как в предоперационном, так и послеоперационном периодах, по данным

Амато с соавторами/ *Amato A.* ,1957/, при общем полном успокоении позволяет почти полностью отказаться от применения скополамина, морфина и барбитуратов.

В клинических работах /Кверсио, Доглиотти, 1958 ;Капелле, Бенедетти, 1957 ; Гутиерс, 1958 / имеются указания о наличии обезболивающего действия мепробамата.

Однако, эти работы носят чисто описательный клинический характер. В доступной нам литературе мы не нашли фармакологических работ о влиянии мепробамата на болевую чувствительность. Тем более, отсутствуют клинико-фармакологические исследования с объективной оценкой влияния данного препарата на человеческий организм.

Заканчивая литературный обзор о фармакологической характеристике мепротана, следует сказать, что этот препарат с точки зрения его атарактического, противосудорожного и релаксирующего действия изучен достаточно хорошо и он широко применяется в клинике. Однако, один из вопросов, а именно - вопрос об его анальгетической активности, в настоящее время не ясен. А применение этого препарата для премедикации при хирургических вмешательствах требует разрешения этого вопроса.

## ГЛАВА В Т О Р А Я

### ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕПРОТАНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ.

Изучение анальгетической активности мепротана мы начали с эксперимента на белых крысах. Нам интересовало исследование анальгетической активности мепротана, силы и продолжительности его действия, так как в литературе данные по этому вопросу отсутствуют.

В своих исследованиях мы руководствовались принципом разнообразия методик / методики механического и электрического раздражения и методика хронаксиметрии / , как необходимым приемом при изучении анальгетика .

#### 1. Исследование методикой механического раздражения.

В наших исследованиях мы применили разработанный на нашей кафедре вариант методики механического раздражения. В основе методики лежит принцип нанесения на кончик хвоста / 1- 2 см. от дистального конца / белых крыс дозированного по силе и времени раздражения путем сдавливания хвоста между грушей манометра, лежащей на стальной планшете и подвижным металлическим диском диаметром около 1 см, смонтированным на универсальном штативе.

Установка методики состоит из:

- 1 - универсального штатива;

- 2- аппарата Рива-Роччи с отделенной манжеткой ;
- 3- клетки для крыс с пятью гнездами, которая сверху прикрыта решеткой, что дает возможность наблюдать за поведением и состоянием животных и вводить препараты подкожно ;
- 4 -электрометронома.

Схема установки представлена на рис.1.



Рисунок 1

#### Порядок исследования

Пять крыс помещались в гнезда клетки так, чтобы их хвосты оставались свободными.

В контроле пятикратно с 10 минутным интервалом исследовался порог болевой чувствительности путем сжатия кончи-

ка хвоста крысы между грушей манометра и диском при ритмичном повороте кремальеры универсального штатива через каждые 2 секунды. Давление было строго дозированным. Поворотом кремальеры штатива давление увеличивалось на 5 мм ртутного столба, что повторялось до появления ответной реакции. За критерий болевой чувствительности принимался только писк животного при нанесении раздражения. Другие реакции животного при определении порога боли во внимание не принимались. После пяти контрольных замеров вводился препарат и через каждые 15 минут в течение полуторых часов, а в последующее время каждые 30 минут, однократно замерялись пороги боли.

Наряду с исследованием анальгетической активности мепротана, мы наблюдали за общим поведением животных во время опыта и после его окончания. Особенное внимание мы обращали на активную подвижность животных до введения препарата и после окончания опыта.

Параллельно с установлением факта анальгетического эффекта от мепротана, то есть степени повышения им порога болевой чувствительности, нас также интересовали динамика его действия, то есть время развития максимального эффекта и продолжительность.

За начало действия мепротана мы принимали тот момент, когда необходимо было увеличить давление по шкале манометра аппарата Рива-Роччи не менее чем на 10 мм давления ртутно-

го столба по сравнению с контролем, так как колебания порога боли в пределах  $\pm 5$  мм ртутного столба являются физиологическими, что установлено ранее в контрольных сериях опытов с введением животным физиологического раствора / Р.Б.Стрелков, 1959/.

Мы начали исследование с малых доз мепротана. Были проведены серии исследований с дозами 0,004 ; 0,01 ; 0,02 ; 0,04 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,15 и 0,2 г/кг веса животного. В сериях опытов с дозами 0,004 ; 0,01 ; 0,02 ; 0,04 г/кг препарат вводился подкожно в 0,5% растворе. В сериях опытов с дозой 0,05 г/кг мепротан вводился подкожно и внутрь. А в опытах с остальными дозами препарат вводился только внутрь в виде взвеси.

Исследование анальгетического эффекта мепротана в дозе 0,004 г/кг проводилось на 10 белых крысах весом от 175 до 215 граммов.

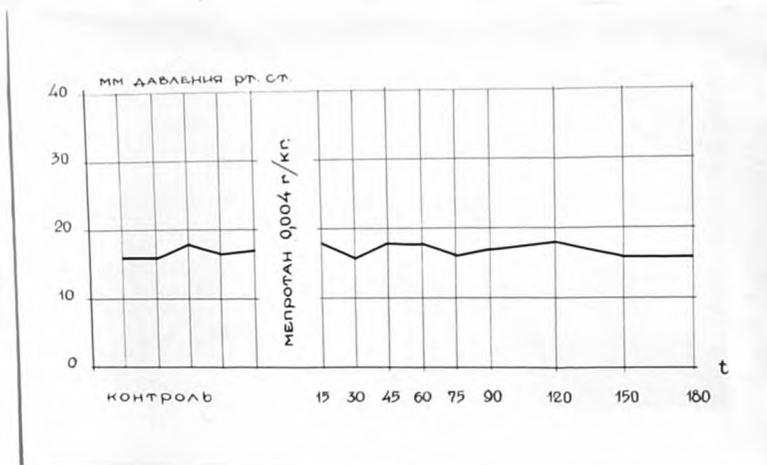


Рисунок 2

Средние данные из 10 опытов с дозой 0,004 г/кг мепротана.

На рисунке 2 графически приводятся средние данные изменения болевой чувствительности при даче животным 0,004 г/кг мепротана. На графике по оси абсцисс указано время исследования в минутах, по оси ординат - сила раздражения в мм ртутного столба по манометру аппарата Рива-Роччи. В последующих графиках этого раздела работы обозначения остаются такими же.

При анализе полученных данных видно, что эта доза не вызвала изменения болевого порога.

С дозой 0,01 г/кг было поставлено 10 опытов на крысах весом от 180 до 220 граммов. Только в 1 случае мы получили повышение порога боли на 10 мм ртутного столба. У остальных крыс изменения порога мы не наблюдали.

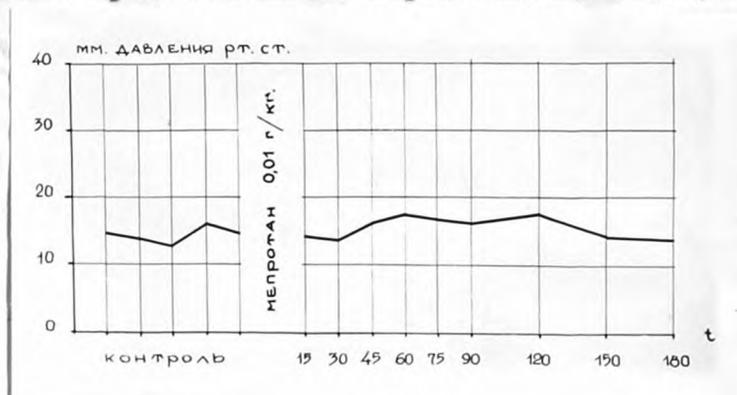


Рисунок 3.

Средние данные изменения порога боли из 10 опытов с дозой 0,01 г/кг.

Как видно из графика в среднем после инъекции мепротана в дозе 0,01 г/кг повышения порога боли не наступило / 14 мм давления ртутного столба в контроле и 17,5 мм давления ртутного столба после введения препарата /.

Исследование мепротана в дозе 0,02 г/кг веса проведено также на 10 крысах весом от 190 до 220 граммов. Только в 2 случаях наступило повышение порога болевой чувствительности на 11 мм давления ртутного столба. Действие начинало развиваться через 30 минут, достигло максимума к 60<sup>й</sup> минуте и оканчивалось через 2 - 3 часа после введения препарата. В остальных случаях анальгетического эффекта не наступило и пороги остались без изменений.

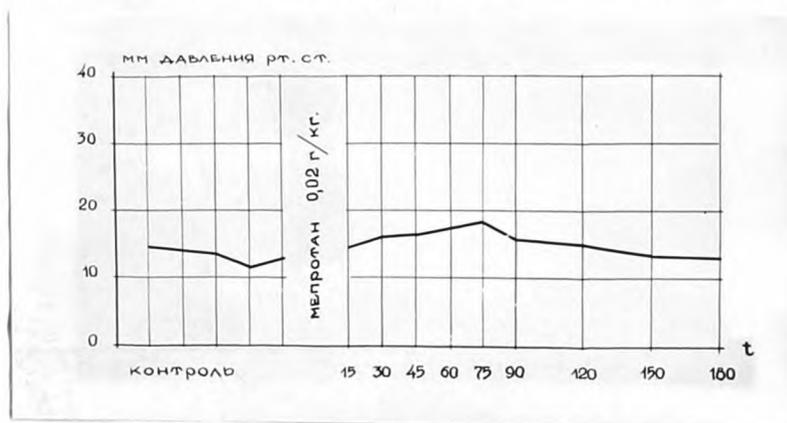


Рисунок 4

Средние данные изменения болевого порога с дозой 0,02 г/ кг.

В среднем после подкожного введения мепротана в дозе 0,02 г/кг /рис.4/ болевые пороги поднялись на 5 мм ртутного столба / с 13 мм ртутного столба в контроле до 18мм ртутного столба после введения препарата/.

Определение анальгетического эффекта от мепротана в дозе 0,04 г/кг веса животного показало повышение порога болевой чувствительности в 3 опытах из 10. Пороги в среднем

поднялись на 8 мм давления ртутного столба и держались выше исходных от 30 до 120 минут. На графике представлены средние данные этой серии исследований /рис. 5/.

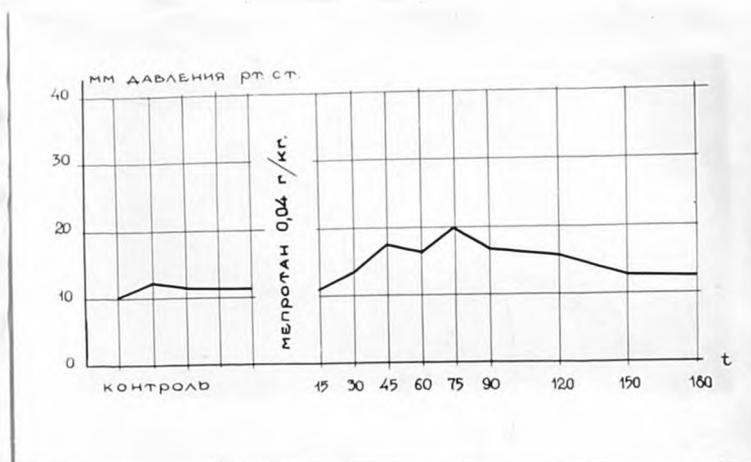


Рисунок 5

Средние данные изменения болевого порога после введения 0,04 г/кг мепротана.

Таким образом, во всех только что описанных сериях опытов, повышение порога боли после введения мепротана незначительное и лежит в пределах физиологических колебаний.

Анальгетическая активность мепротана проявилась отчетливо только при подкожном введении его в дозе 0,05 г/кг веса. Исследование мепротана в этой дозе проведено на 20 белых крысах весом от 110 до 220 граммов. В 13-ти случаях / 65 % / наблюдалось повышение порогов болевой чувствительности более чем на 10 мм давления ртутного столба. Действие начинало развиваться через 15 - 30 минут, достигало максимума к 45 - 75 минуте и оканчивалось через 60 - 90 минут после введения препарата.

Примером отчетливого анальгетического эффекта мепротана в этой дозе может служить опыт № 49, в котором порог повысился с 15 в контроле до 50 мм ртутного столба после введения препарата и держался выше исходных в течение 3 часов /смотри рисунок 6/.

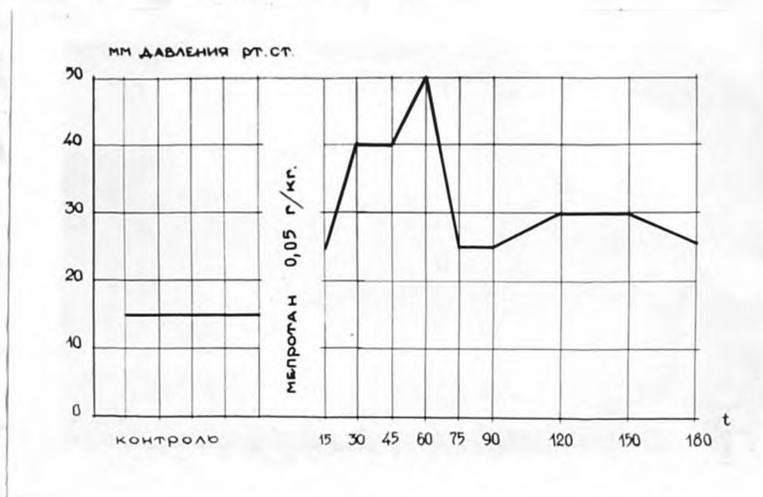


Рисунок 6.

Опыт № 49. Изменение порога боли после введения 0,05 г/кг мепротана.

На рисунке 7 представлены средние данные из серии исследований с дозой 0,05 г/кг мепротана. На графике сплошной линией обозначены результаты, полученные при подкожном введении препарата, пунктирной — при введении внутрь.

После подкожного введения препарата белым крысам в дозе 0,05 г/кг болевой порог в среднем поднялся на 21 мм давления ртутного столба / с 26 в контроле до 47 после введения препарата/. Максимальное обезболивающее действие наступило через 60 минут, через 2 часа повыше-

ние порога боли находится в пределах физиологических колебаний.

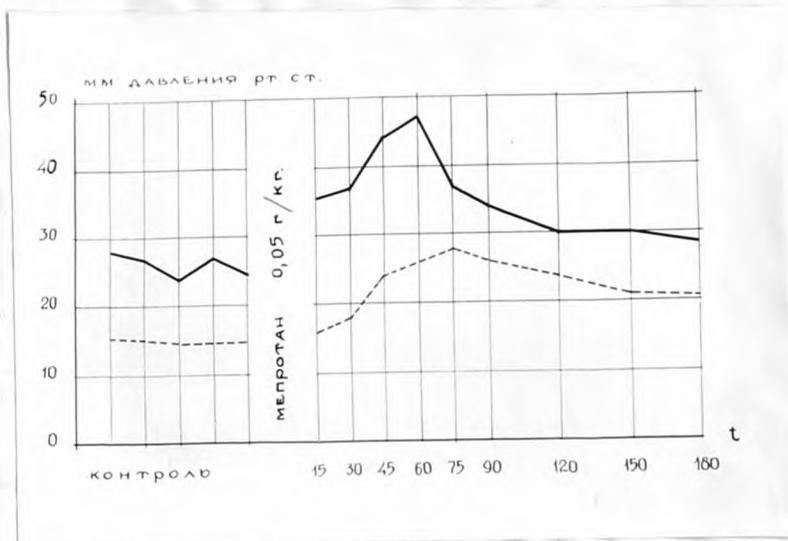


Рисунок 7.

Средние данные 2-х серий исследований 0,05 г/кг при введении его подкожно и внутрь.

При введении этой же дозы внутрь 20 крысам в виде 0,5% раствора имеется нередко выраженный анальгетический эффект. В среднем порог боли повышается на 13 мм давления ртутного столба, достигая максимума через 75 минут, постепенно снижаясь к концу исследования.

Сравнивая результаты действия препарата, введенного различными путями / внутрь и подкожно/, в дозе 0,05 г/кг мы можем отметить, что при подкожном введении анальгетический эффект выражен ярче и наступает быстрее, но продолжительность действия короче, чем при введении его внутрь.

В дальнейшем, при исследовании более высоких доз,

препарат вводился только внутрь, вследствие его плохой растворимости.

Определение анальгетической активности мепротана в дозе 0,1 г/кг веса животного показало повышение порога болевой чувствительности в 17 опытах из 20 /85% /.

Примером обезболивающего действия мепротана в дозе 0,1 г/кг может служить опыт № 88/рисунок 8/.

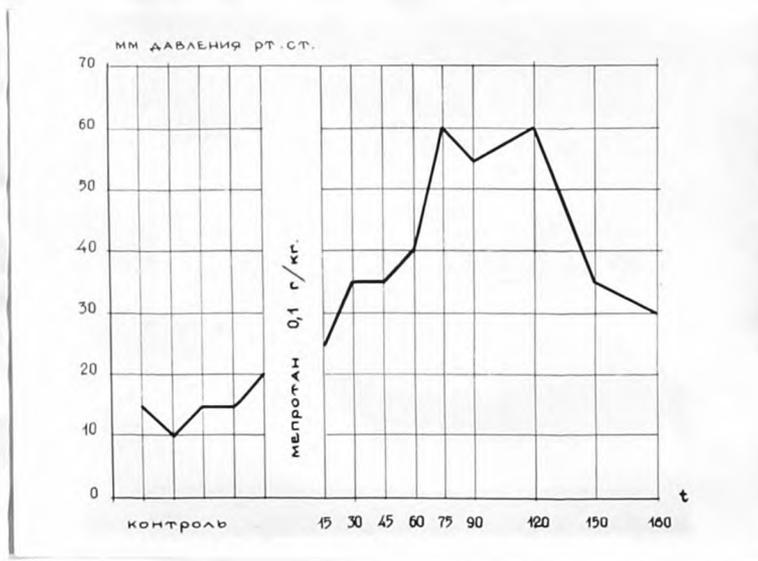


Рисунок 8

Опыт № 88. Изменение порога боли после введения мепротана в дозе 0,1 г/кг веса.

Порог боли повысился на 40 мм давления ртутного столба/с 20 мм давления ртутного столба в контроле до 60 после введения препарата/ и оставался выше контрольного более 180 минут.

На рисунке 9 представлены средние данные из 20 опытов с мепротаном в дозе 0,1 г/кг.

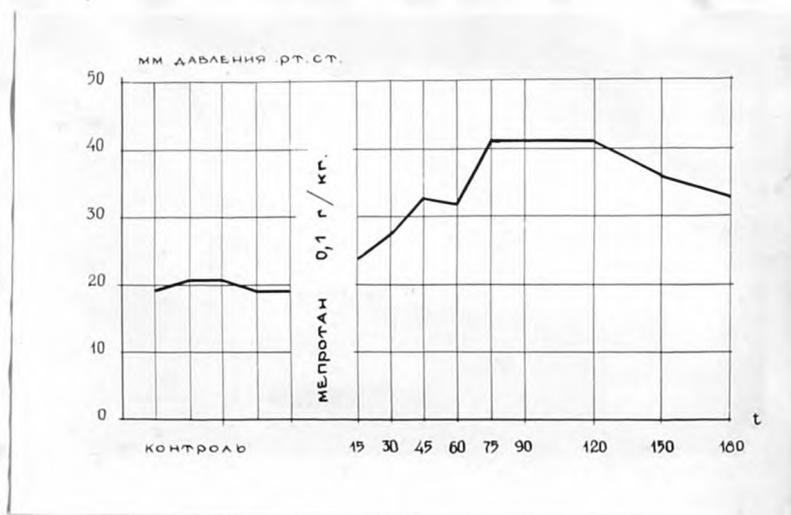


Рисунок 9.

Средние данные изменения порога боли из 20 исследований после введения 0,1 г/кг мепротана.

Как следует из графика, максимальное повышение порога болевой чувствительности наступило на 75 минуте и равнялось 21 мм давления ртутного столба / с 20 мм ртутного столба в контроле до 41 мм. давления ртутного столба после введения препарата / .

Максимальное повышение порога боли удерживалось до 120 минут, затем снизилось к концу опыта до 32 мм давления ртутного столба.

Наблюдая за поведением животных в этой серии исследований мы смогли отметить незначительное расслабление скелетной мускулатуры, чего мы не наблюдали при

исследовании мепротана в меньших дозах .

Исследование анальгетического эффекта мепротана в дозе 0,15 г/кг веса животного проводилось на 20 крысах весом от 180 до 260 граммов. В 18 случаях наступило повышение порогов болевой чувствительности , более чем на 10 мм давления ртутного столба, что составляет 90%.

Наиболее эффективно действие мепротана проявилось в опыте № 104 /рис.10/ , в котором болевой порог повысился до 70 мм давления ртутного столба и удерживался выше контрольного более трех часов.

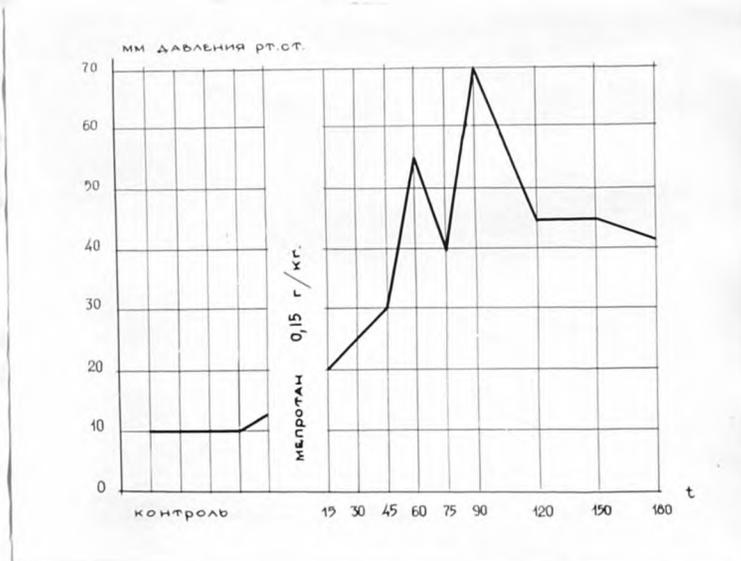


Рисунок 10

Опыт № 104. Изменение порога боли после введения 0,15 г/кг мепротана.

Среднее повышение болевого порога после введения мепротана в дозе 0,15 г/кг /смотри рисунок 11/ равно 24 мм

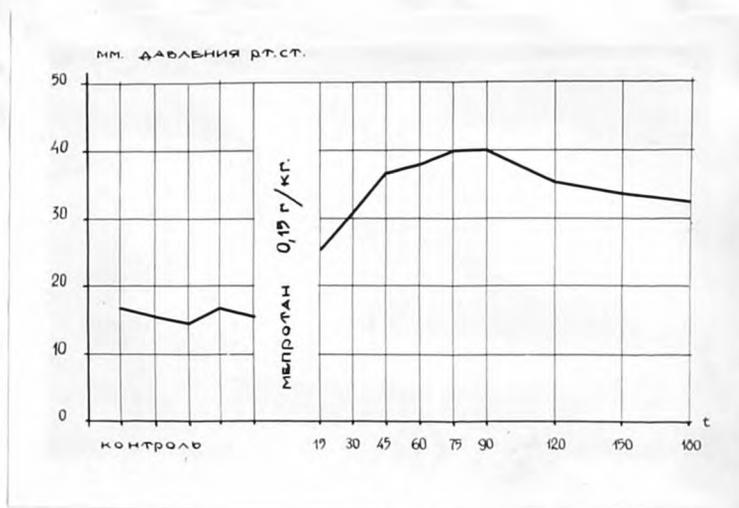


Рисунок 11

Средние данные изменения болевого порога из 20 исследований после введения 0,15 г/кг мепротана.

давления ртутного столба /16 мм давления ртутного столба/ в контроле и 40 мм давления ртутного столба после введения препарата/. Болевой порог начал подниматься в течение первых 15 минут, достиг максимума к 75 - 90 минуте после введения препарата и продолжал оставаться выше контрольного на протяжении всего опыта /три часа/ .

После окончания опыта мы наблюдали у крыс вялое состояние, они часто падали на бок, волочили задние лапы.

Наивысшей дозой мепротана, действие которой мы исследовали методикой механического раздражения, была доза 0,2 г/кг веса животного. Исследование проведено на 20 кры-

сах весом от 150 до 200 граммов. У 17 крыс /85% / мы получили повышение порогов болевой чувствительности на 15 - 40 мм давления ртутного столба , которое начинало появляться через 15 -60 минут и оставалось повышенным в течение трех часов. В 3 опытах изменения порога боли не наступило.

В качестве примера наиболее активного действия мепротана в дозе 0,2 г/кг мы приводим график опыта № 129 /рисунок 12/.

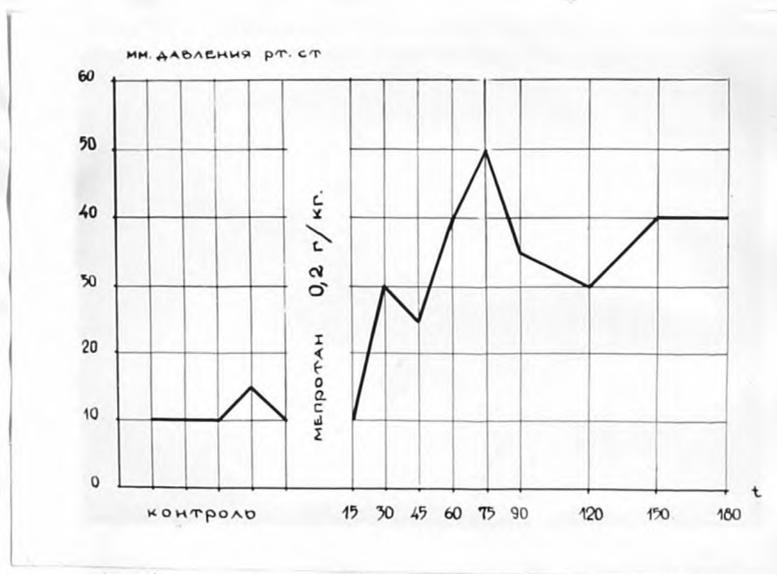


Рисунок 12

Опыт 129. Изменение порога боли после введения мепротана в дозе 0,2 г/кг.

На графике видно, что максимальное повышение болевого порога наступило к 75 минуте после введения препарата и равнялось 39 мм давления ртутного столба / с 11 мм ртутного столба в контроле до 50 мм давления ртутного

столба после введения 0,2 г/кг мепротана/. Продолжительность действия препарата в этом опыте более 180 минут.

Из средних данных, вычисленных из 20 опытов/рисунок 13/

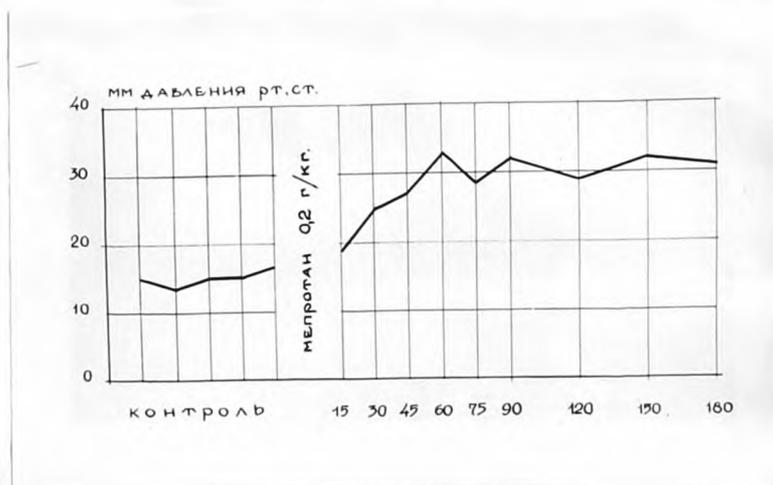


Рисунок 13

Средние данные изменения болевого порога после введения мепротана в дозе 0,2 г/кг.

можно видеть, что анальгезирующее действие после введения препарата наступает через 30 минут, достигая максимума к 60 минуте /15 мм давления ртутного столба в контроле и 33 мм давления ртутного столба после введения препарата/ и продолжается два с половиной часа.

При дозе 0,2 г/кг релаксирующее действие мепротана после окончания опыта более выражено чем при дозе 0,15г/кг

В каждой из 4 серий исследований/ с дозами 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 г/кг веса животного / пороги боли в контроле были различными / от 15 до 19 мм давления ртут-

ного столба/, поэтому повышение порога боли в каждой серии исследований мы вычислили в процентах./рисунок 14/.

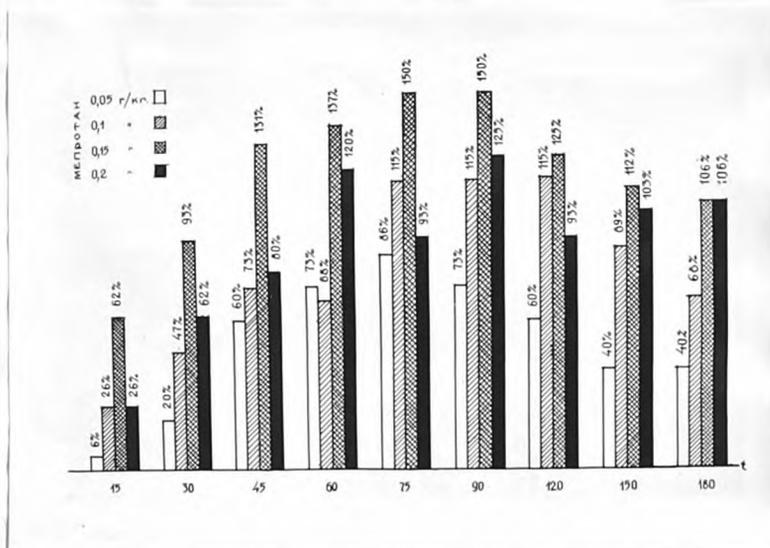


Рисунок 14

Повышение порогов боли в процентах после введения мепротана внутрь в дозах 0,05 ;0,1 ; 0,15 и 0,2 г/кг.

Как видно на диаграмме, после введения 0,05 г/кг мепротана через 15 минут наступило повышение порога боли на 6 %, через 30 минут на 20 %, к 75 минуте имеется максимальное повышение порога боли до 86 %. К 90 минуте отмечается снижение анальгетического эффекта до 73 %, а к 150-180 -до 40 %.

Мепротан в дозе 0,1 г/кг через 15 минут повышает порог боли на 26 %, в дальнейшем происходит постепенное нарастание анальгетического эффекта с максимумом действия на 75 -120 минуте / процент повышения порога боли равен 115/. Затем наступает снижение порога боли и к 180

минуте процент повышения равен только 68.

Наибольшее повышение порога боли, причем очень резкое, дает доза 0,15 г/кг. Так уже через 15 минут процент повышения порога боли равен 62, через 45 минут - 131, а на 75-90 минутах - 150. К окончанию опыта /через три часа/ повышение порога боли снижается до 106%.

Обезболивающее действие мепротана в дозе 0,2г/кг значительно слабее, чем в дозе 0,15 г/кг, а повышение порога боли идет иным путем, чем в ранее рассмотренных случаях при меньших дозах. Так, до 45 минуты анальгетический эффект по силе приближается к эффекту от дозы 0,1 г/кг /повышение на 80 %/, а при дозе 0.1 г/кг на 73%/, затем порог боли резко повышается до 120% на 60 минуте, приближаясь к действию дозы в 0,15 г/кг /132%/. К 75 минуте наблюдается повышение до 93 %, приближаясь к действию дозы в 0,05 г/кг и снова к 90 минуте резко повышается, достигая своего максимума / 125 %/. К 120 минуте порог боли снижается до 93%, то есть ниже, чем при дозе 0,15 г/кг и 0,1 г/кг, а затем снова нарастает и на 180 минуте совпадает с показателем при дозе 0,15 г/кг/106 %/.

Таким образом, по данным наших исследований методикой механического раздражения наиболее эффективной по силе анальгетического действия оказалась доза 0,15 г/кг. Максимум проявления анальгетического эффекта для всех разобранных доз лежит в промежутке между 75 и 90 минутами.

Сила анальгетического действия доз 0,05 г/кг и 0,1 г/кг к концу исследования / 3 часа / снижается по отношению к максимальному действию почти наполовину ; дозы 0,15 г/кг и 0,2 г/кг к концу исследования дают значительно меньшее снижение.

Для проверки достоверности полученных данных мы провели обработку вариационно-статистическим методом с определением среднеарифметической /  $\bar{x}$  / и её доверительных границ в контроле и по максимуму эффекта в течение исследования при  $P = 0,05$  / М.Л.Беленький, 1959 /.

Таблица 5.

Дозы в г/кг	Контроль	Максимум эффекта в течение исследования.
0,05	$X = 14 / 12 \div 16 /$	$X = 35 / 30 \div 40 /$
0,1	$X = 20 / 11 \div 29 /$	$X = 53 / 44 \div 62 /$
0,15	$X = 16 / 14 \div 18 /$	$X = 50 / 44 \div 56 /$
0,2	$X = 14 / 12 \div 16 /$	$X = 49 / 42 \div 56 /$

Результаты, полученные методикой механического раздражения являются достоверными.

## 2. Исследование электрометрической методикой.

Исследование анальгетической активности мепротана проведено нами также электрометрической методикой в варианте , разработанном на нашей кафедре А.К.Сангаило, А.Н.Мещеряковым и Н.Н.Мышкиным. В основу методики поло-

жен принцип нанесения раздражения прерывистым током ступенчато- нарастающей силы, в виде отдельных стимулов определенной продолжительности, при соблюдении одинаковых интервалов между ними.

Схема установки/рисунок 15/ состоит из:

1. стабилизатора городского напряжения электрического тока;
2. аппарата для классической электродиагностики/КЭД/;
3. коммутатора конструкции А.К.Сангаило ;
4. прерывателей ;
5. клетки для животных / с 4-5 гнездами/,дно которой

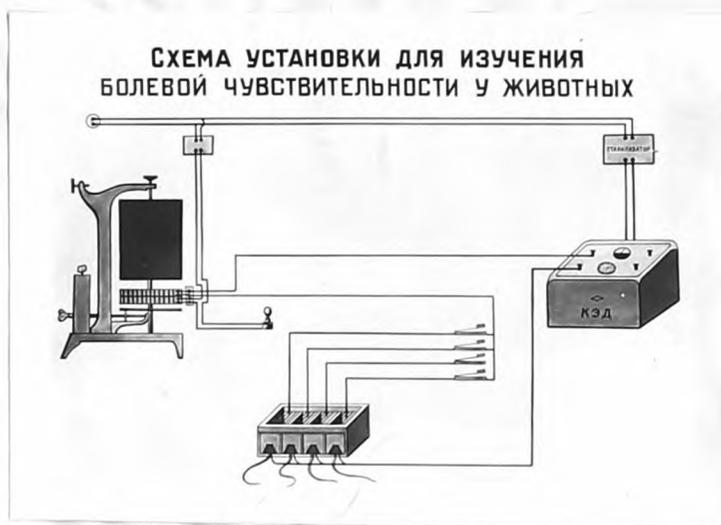


Рисунок 15

Схема установки электрометрической методики.

покрыто жезтью и является пассивным электродом. Активный электрод - серфин прикрепляется к коже спины животного. Раздражение наносилось униполярно в месте активного электрода. При помощи коммутатора раздражение

посылалось строго дозированно и через равные промежутки времени: длительность раздражения равнялась одной секунде, интервал между раздражениями - 2 секунды, в интервале между импульсами сила раздражения увеличивалась на 5 вольт.

#### Порядок исследования

Исследование начиналось с контрольного определения порога болевой чувствительности животных, за критерий которого принимался писк животного.

После пятикратного/с пятиминутными интервалами /контрольного определения порогов болевой чувствительности, крысам внутрь вводился препарат. По принятой в нашей лаборатории схеме повторно изменение порога болевой чувствительности замерялось каждые 15 минут в первые полтора часа после введения препарата и через каждые 30 минут в последующем. Эксперименты ставились преимущественно в одно и то же время суток.

Этой методикой мы не изучали анальгетические свойства метропана в дозах 0,004 ; 0,01 ; 0,02 и 0,04 г/кг веса животного, так как при исследовании указанных доз методикой механического раздражения мы не получили анальгетического эффекта.

Данный раздел работы включает 4 серии исследований, проведенных на 80 животных.

Исследование анальгетического эффекта метротана в дозе 0,05 г/кг было проведено на 20 белых крысах весом от 140 до 220 граммов.

В 16 опытах из 20, то есть в 80% через 15 -30 минут наблюдалось повышение порога болевой чувствительности.

Наиболее сильное обезболивание от введения мепротана в дозе 0,05 г/кг отмечено в опыте № 158/рисунок 16/. На графике по оси абсцисс отложено время в минутах, по оси ординат - сила раздражения фарадическим током в вольтах. На последующих графиках этого раздела обозначения остаются такими же.

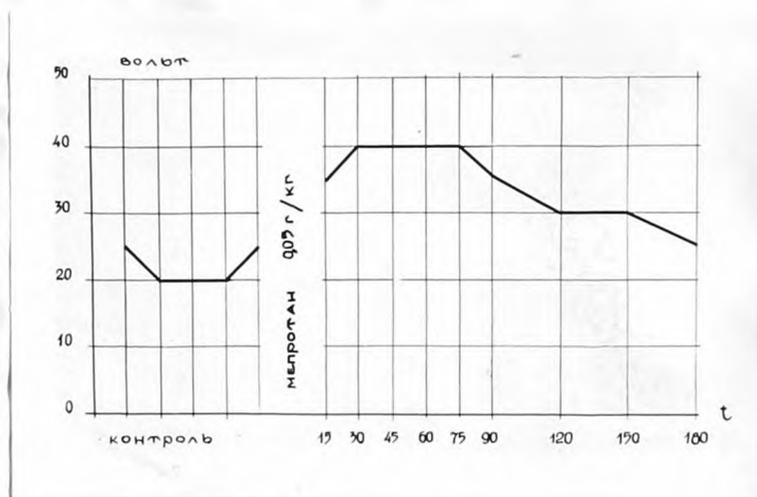


Рисунок 16.

Опыт № 158. Изменение порога болевой чувствительности после введения 0,05 г/кг мепротана.

Порог болевой чувствительности в данном опыте поднялся на 17 вольт /с 23 в контрольных исследованиях до 40 вольт после введения препарата/.

Изменение болевого порога, вычисленные из 20 опытов, представлено графически на рисунке 17.

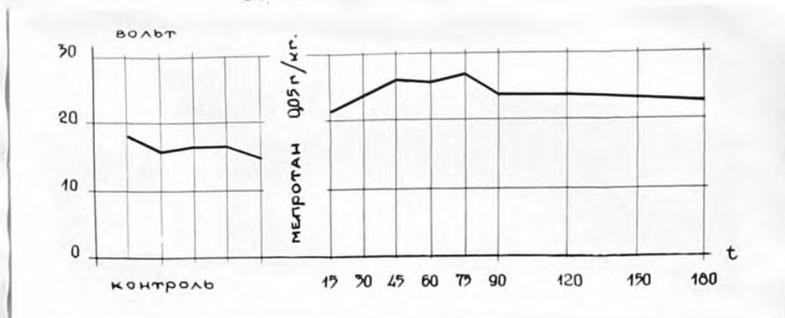


Рисунок 17.

Средние данные из 20 исследований с дозой 0,05 г/кг мепротана.

Среднее повышение порога болевой чувствительности равно 10 вольтам /с 17 вольт в контроле до 27 вольт после введения препарата/ ; максимальное повышение порога на 75 минуте.

Мепротан в дозе 0,1 г/кг животного исследовался на 20 белых крысах весом от 140 до 230 граммов. В 19 опытах, что составляет 95 %, наступило повышение порога болевой чувствительности. Действие начиналось через 15-30 минут после введения препарата, достигало максимальных цифр к 30-90 минутам и продолжалось в отдельных случаях до 150 минут.

Примером положительного анальгетического эффекта от 0,1 г/кг мепротана может служить опыт № 165/рисунок 18/, в котором через 15 минут после введения препарата наступило обезболивание, достигшее наибольшего развития к 30 минуте. Оптимальный эффект выражен до 90й минуты. Порог болевой чувствительности в данном опыте поднялся на 33 вольта/ 7 вольт в контроле и 40 вольт после вве-

дения препарата/.

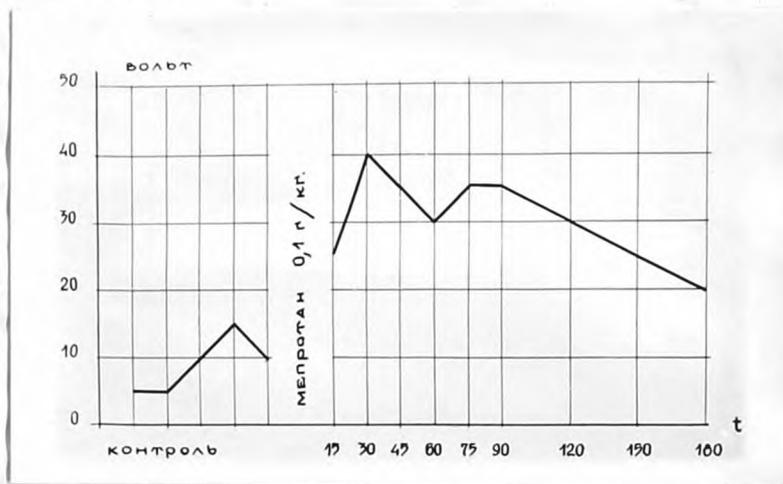


Рисунок 18

Опыт № 165. Изменение болевого порога после введения 0,1 г/кг мепротана.

Средние данные изменения болевых порогов после введения 0,1 г/кг мепротана, вычисленные из 20 опытов, графически представлены на рисунке 19.

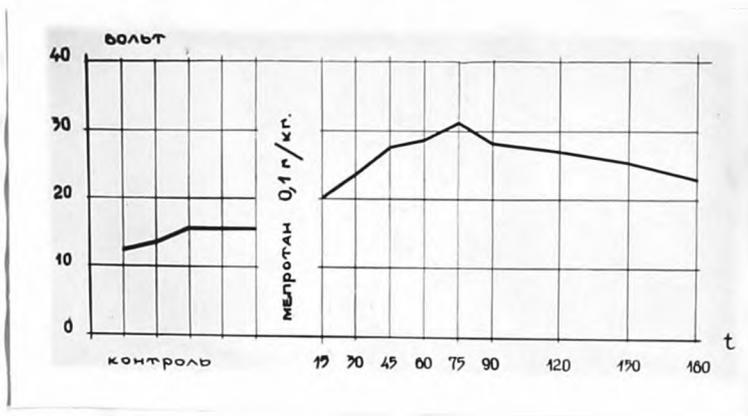


Рисунок 19.

Средние данные изменения болевых порогов после введения 0,1 г/кг мепротана.

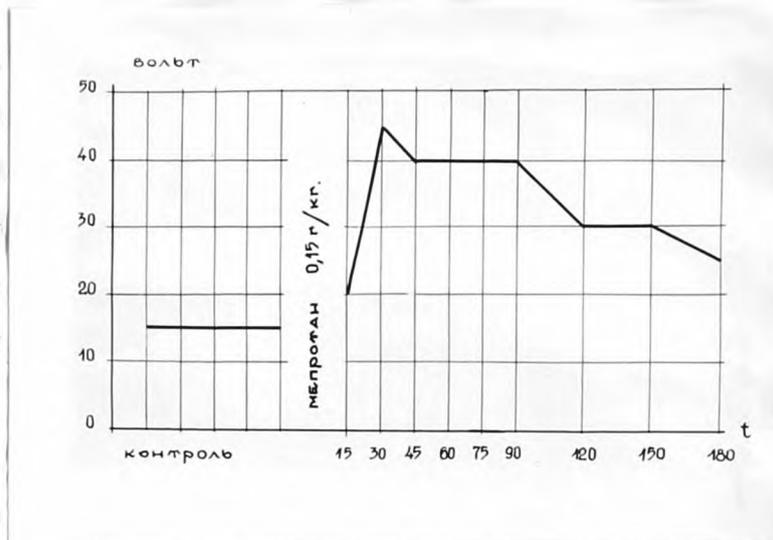
На представленном графике среднее повышение порога болевой чувствительности, судя по максимальному эффекту, после введения препарата составляет 16 вольт / с 15 вольт в контроле до 31 вольт после введения препарата/. Максимум действия препарата наступил на 75 минуте, к концу опыта /180 минут/ анальгетический эффект, хотя и снижается, выражен отчетливо.

Необходимо отметить, что после проведения опыта и извлечения животных из клетки наблюдалось незначительное расслабление скелетной мускулатуры, которое держалось до 2,5 - 3-х часов после окончания опыта.

С дозой 0,15 г/ кг поставлено 20 опытов на крысах весом от 150 до 230 граммов. В 18 опытах / 90% / наблюдалось повышение болевого порога.

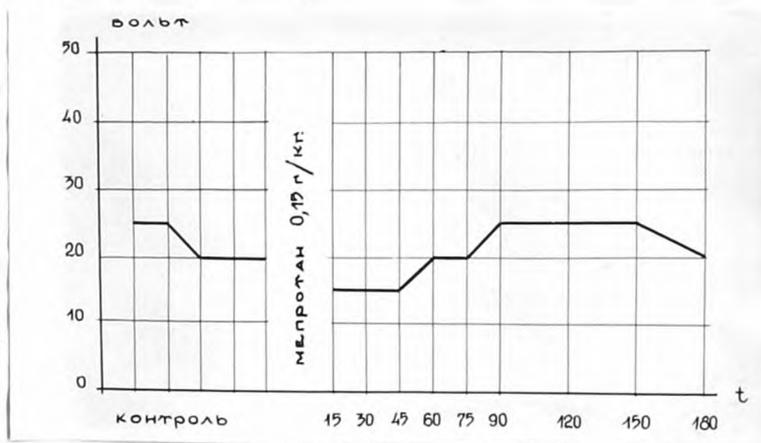
Действие начиналось через 15 -30 минут, достигало высшего уровня к 45 -90 минуте с момента введения и продолжалось до 90 - 120 минут.

На рисунке 20 /опыт № 193 / дается график наиболее сильного обезболивающего действия мепротана в дозе 0,15 г/кг. Болевой порог начал повышаться через 15 минут после введения препарата, достиг увеличения на 30 вольт к 30 минуте и удерживался выше контрольного более трех часов.



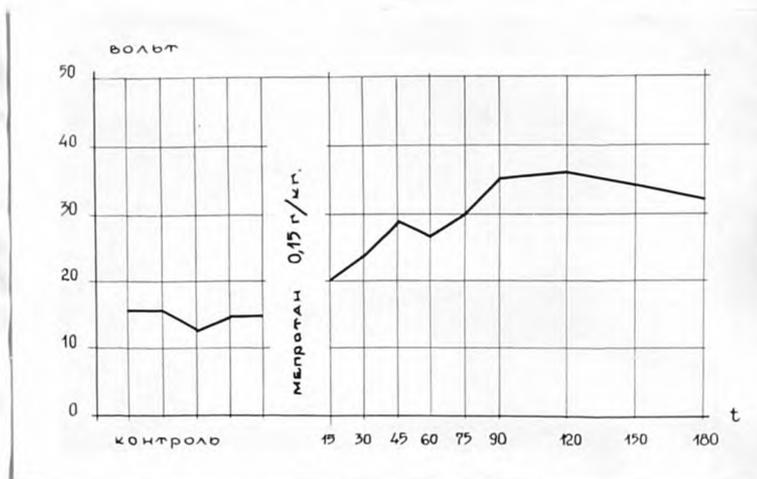
**Рисунок 20.**  
Опыт № 193. Изменение болевой чувствительности после введения 0,15 г/кг мепротана.

В одном опыте изменения болевой чувствительности после введения 0,15 г/кг мепротана не наступило, а в опыте № 188 /рисунок 21/ мы получили обострение болевой чувствительности.



**Рисунок 21**  
Опыт № 188. Изменение болевого порога после введения мепротана в дозе 0,15 г/кг.

Средние данные повышения болевых порогов после приема препарата в дозе 0,15 г/кг веса животного представлены графически на рисунке 22. На графике мы видим, что порог болевой чувствительности после введения препарата в этой дозе повысился на 21 вольт / с 15 в контроле



**Рисунок 22**  
Изменение болевого порога после введения 0,15 г/кг мепротана. Средние данные из 20 исследований.

до 36 вольт после введения препарата/. Максимальное действие мепротана при дозе 0,15 г/кг отчетливо выражено между 90 и 120 минутами, в дальнейшем эффект стойко удерживается, несколько снижаясь к 180 минуте. После окончания опыта у крыс отмечено было расслабление скелетной мускулатуры; они становились вялыми, с трудом передвигались, волочили задние лапы.

Анальгетическое действие мепротана в дозе 0,2 г/кг исследовалось также на 20 крысах весом от 160 до 230 граммов. В 18 опытах / постоянство действия равно 90 %/ насту-

пило повышение порога болевой чувствительности. Действие начиналось через 15-30 минут, достигало высшего уровня к 15-60 минуте от момента введения препарата и оканчивалось через два с половиной- три часа.

Отчетливое обезболивающее действие наблюдалось в опыте № 205/ рисунок 23/, в котором болевой порог к 30 минуте от момента введения препарата поднялся на 25 вольт и продолжал оставаться выше контрольного в течение трех часов.

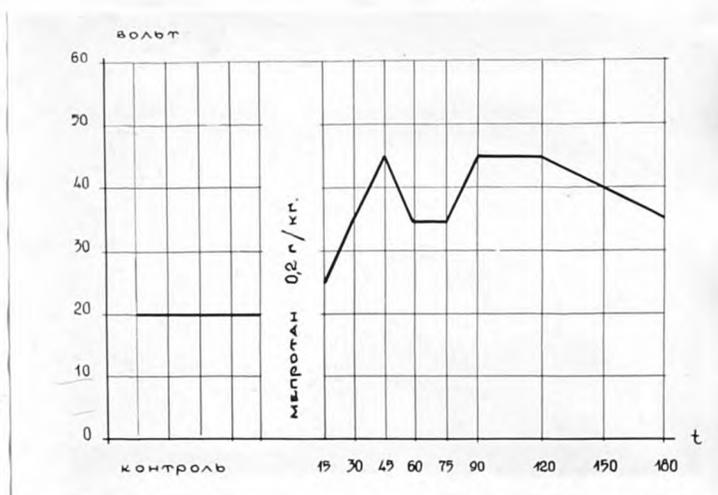


Рисунок 23.  
Опыт № 205. Изменение порога боли после введения 0,2 г/кг мепротана.

Средние данные изменения болевого порога при введении мепротана в дозе 0,2 г/кг веса показаны на рисунке 24. На представленном графике среднее повышение порога болевой чувствительности после введения указанной дозы мепротана равно 15 вольт / 17 вольт в контроле и 32 вольт после

введения препарата/. Максимум действия наступает через

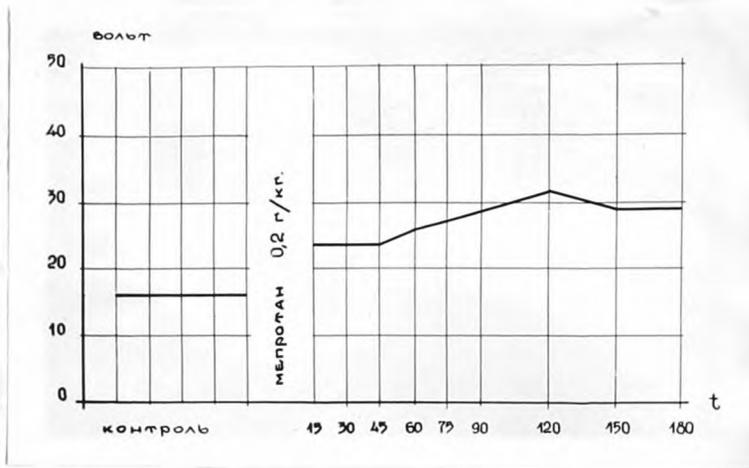


Рисунок 24

Изменение болевых порогов после введения 0,2 г/кг мепротана. Средние данные из 20 исследований.

120 минут после введения препарата, затем незначительно снижается к 180 минуте. Продолжительность действия описываемой дозы более трех часов.

Таким образом, по анальгетической активности эта доза оказалась менее эффективной чем доза в 0,15 г/кг веса, но по продолжительности действия значительно превосходит её.

При исследовании этой дозы мы наблюдали еще более выраженное релаксирующее действие мепротана.

Сравнивая результаты всех четырех серий опытов электрической методикой, мы наблюдаем следующие изменения порога боли в абсолютных единицах : при дозе 0,05 г/кг максимальное повышение на 10 вольт наступает на 75 минуте, при дозе 0,1 г/кг - на 16 вольт на 75 минуте, при дозе

0,15 г/кг - на 21 вольт на 90- 120 минуте, при дозе  
0,2 г/кг - на 15 вольт на 120 минуте.

Анальгетическое действие каждой испытуемой дозы на протяжении всего опыта показано графически на рисунке 25, где результаты даны в процентах по отношению к контролю.

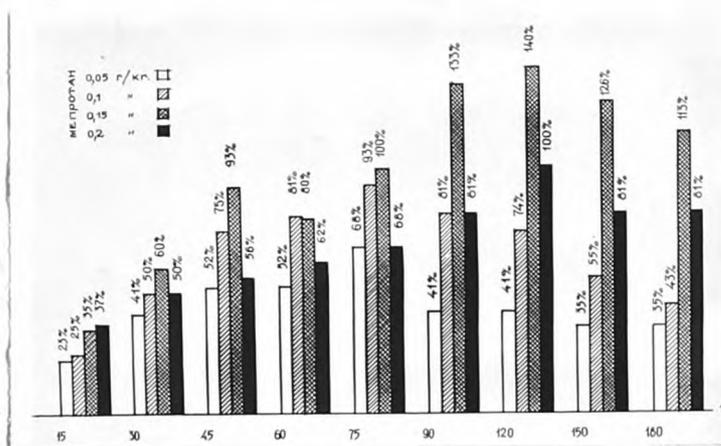


Рисунок 25.

Повышение порогов боли в процентах после введения мепротана в дозах 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 г/кг.

При сравнении изменения болевых порогов на данной диаграмме мы можем отметить, что доза 0,05 г/кг вызывает незначительный эффект на протяжении всего опыта. Повышение порога боли наступает постепенно и достигает максимума на 75 минуте/ 68 %/, затем довольно резко падает до 41 % и снижается почти до первоначальных результатов.

Доза 0,1 г/кг дает более четкое повышение за те же отрезки времени, максимум также наступает на 75 минуте, а затем плавно происходит снижение почти до такого же уровня, как и при дозе 0,05 г/кг.

Наибольший эффект дала доза 0,15 г/кг ,уже в первые 15 минут порог боли повысился до 35% , затем идет быстрое нарастание и достигает максимума на 90 и 120минутах/ 133% и 140% /, к концу опыта незначительно снижается.

Анальгетическая активность дозы 0,2 г/кг мепротана значительно ниже дозы 0,15 г/кг .До 75 минуты по силе анальгетического действия она приближается к дозам 0,05г/кг и 0,1 г/кг, в дальнейшем же продолжает нарастать, достигая максимума к 120 минуте / 100% / и значительно превосходит их к концу исследования.

Таким образом, результаты исследования электрометрической методикой показывают, что наиболее эффективной является доза 0,15 г/кг ; максимум действия лежит между 75 и 120 минутой.

Показатели анальгетической активности, полученные электрометрической методикой, несколько ниже, чем при исследовании методикой механического раздражения, что подтверждается и наблюдениями сотрудников нашей лаборатории, работающих с другими препаратами.

Достоверность результатов, полученных при исследовании анальгетических свойств методикой электрического раздражения, подтверждаются вариационно-статистическим методом.

Таблица 6.

Дозы в г/кг	Контроль	Максимум эффекта в течение исследования
0,05	X = 16 /15+17/	X =31/26 ÷ 36/

Дозы в г/кг	Контроль	Максимум эффекта в течение исследован.
0,1	X = 15 /14 ÷ 16 /	X = 36 /34 ÷ 38 /
0,15	X = 16 /15 ÷ 17 /	X = 40 /39 ÷ 41 /
0,2	X = 16 /15 ÷ 17 /	X = 37 /33 ÷ 42 /

### 3. Исследование методикой хронаксиметрии.

Для получения более полной характеристики анальгезирующих свойств мепротана дополнительно было проведено исследование методикой хронаксиметрии. Мы не останавливаемся на теоретических предпосылках возможности использования хронаксиметрии для определения анальгетических свойств препаратов, так как это подробно описано в работе А.К.Сангайло и Р.Б.Стрелкова /1962/.

При исследовании хронаксии после введения обезболивающих средств реобазы всегда изменяется на ту или иную величину и, тем самым, приводит к изменению хронаксии.

Д.Н.Насонов и Д.Л.Розенталь /1953/ считали, что если стабилизировать изменяющуюся в ходе опыта реобазу, заменив ее напряжением постоянной величины, то можно определить как изменяется скорость реакции и возбудимость хронаксии.

По предложению профессора А.К.Сангайло за неизменную силу раздражения принято удвоенное пороговое напряжение, определяемое в контроле каждого опыта, отдельно для каждого животного. Это позволяет пользоваться при

определении скорости реакции обычным хронаксиметром типа АХ-5 без дополнительных переделок. При повороте рукоятки из положения " реобаза " в положение "хронаксия" автоматически удваивается первоначальное напряжение. С помощью хронаксиметра АХ- 5 можно точно регистрировать наступившее изменение величины времени ,выраженного в миллисекундах / сигмах/, которое необходимо для нанесения раздражения, дающего ответную реакцию .

Применяемое для нанесения болевого раздражения напряжение, являющееся удвоенным порогом болевой чувствительности / удвоенная реобаза /, даже при максимально допускаемой продолжительности его применения, не опасно для подопытных животных .

При помощи видоизмененной методики хронаксиметрии мы определяли минимальное время раздражения , необходимое для получения ответной болевой реакции при постоянной силе раздражения, равной удвоенному пороговому напряжению, найденному в контроле. За критерий ответной болевой реакции , так же как и при исследовании методиками механического и электрического раздражения , принимался писк животных .

СХЕМА ХРОНАКСИМЕТРИЧЕСКОЙ УСТАНОВКИ

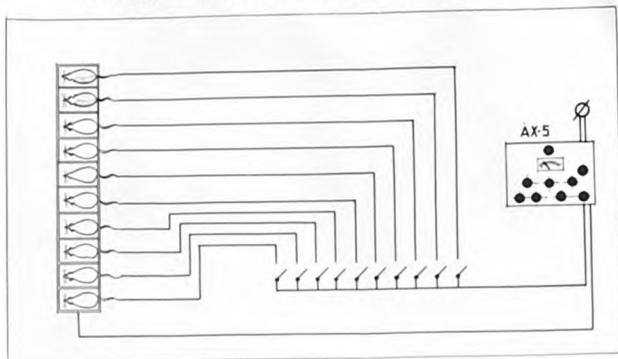


Рисунок 26.

Схема установки методики хронаксиметрии.

В установку данной методики входят:

1. хронаксиметр типа АХ- 5 ;
2. две клетки для крыс с 5 отсеками каждая,
3. ряд переключателей.

В описываемой установке применялась клетка, взятая из электрометрической методики. Отличие заключалось лишь в том, что активным электродом был специальный серебряный серфин с полукольцевым зажимом для хвоста. Между зажимом и хвостом помещалась марлевая прокладка, смоченная физиологическим раствором для обеспечения хорошего контакта.

#### Порядок исследования

В контроле, после нахождения реобазы, у подопытных животных, пятикратно с интервалом в 10 минут определялось " время раздражения ". После введения препа-

рата исследование проводилось по принятой на кафедре схеме: в первые полтора часа " время раздражения" определялось через каждые 15 минут, а в последующем через 30 минут.

При проведении данного исследования мы ставили задачу найти, какое изменение " времени раздражения" вызывают дозы 0,05 ; 0,1 ; 0,15 и 0,2 г/кг мепротана, оказавшиеся эффективными при предыдущих исследованиях.

С дозой 0,05 г/кг было поставлено 20 опытов на крысах весом от 140 до 220 граммов. В 15 опытах, то есть в 75%, наступило увеличение " времени раздражения" от 0,5 до 3 сигм в отдельных случаях. Действие начиналось через 15 - 30 минут после введения препарата, достигало высшего уровня к 90 - 120 минутам и продолжалось до 180 минут.

Примером, иллюстрирующим отчетливое действие 0,05г/кг мепротана на изменение величины " времени раздражения", может служить опыт № 227 /Рисунок 27/.

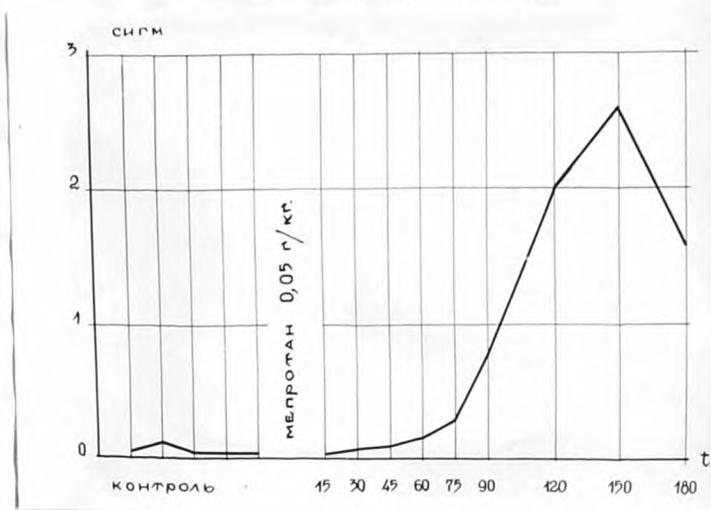


Рисунок 27

Опыт № 227. Изменение "времени раздражения" после введения 0,05 г/кг мепротана.

На рисунке 27 графически представлено изменение "времени раздражения". По оси абсцисс отложено время исследования в минутах, по оси ординат - "время раздражения" в сигмах.

После введения препарата через 75 минут наблюдалось увеличение необходимого для получения ответной реакции "времени раздражения" до 0,372 мг.

Увеличение достигало максимума к 150 минуте и равнялось 2,512 сигмам / 0,088 в контроле, 2,6 сигмы после введения мепротана/. Действие продолжалось свыше 3 часов.

Однако, у некоторых крыс мы наблюдали меньшее увеличение "времени раздражения". Так в опыте № 222/рис.28/ после введения препарата "время раздражения" увеличи-

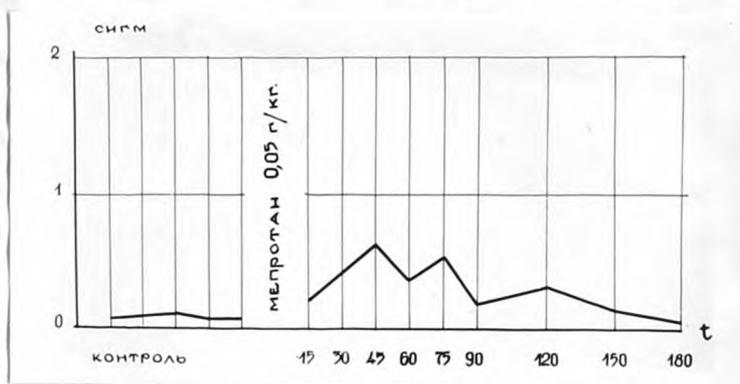


Рисунок 28  
Опыт № 222. Изменение "времени раздражения" после введения 0,05 г/кг мепротана.

лось лишь на 0,58 сигмы/ в контроле 0,06 после введения мепротана 0,64 сигмы/. Действие мепротана продолжалось 150 минут.

На следующем графике/рис.29/ показаны средние данные из 20 исследований. Как следует из графика, среднее увеличение " времени раздражения" составило 1,569 сигмы / 0,101 сигмы в контроле и 1,67 сигмы после введения 0,05 г/кг мепротана/ , то есть наступило увеличение почти в 16,5 раза. Действие начало развиваться через 15 минут после введения препарата, достигло максимума к 150 минуте и продолжалось более 3 часов.

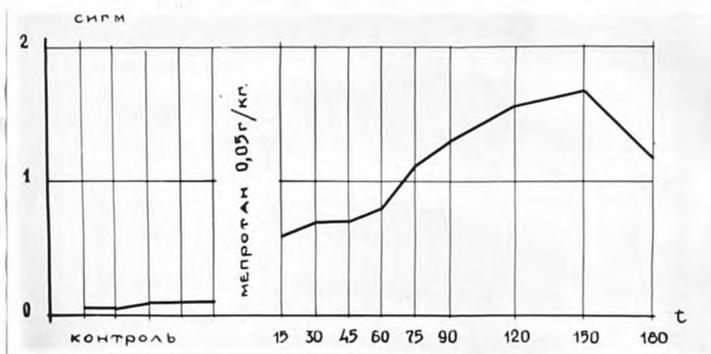


Рисунок 29.

Изменение " времени раздражения" после введения мепротана в дозе 0,05 г/кг. Средние данные из 20 исследований.

Определение активности мепротана в дозе 0,1г/кг показало, что описываемая доза увеличила " время раздражения " в 17 опытах из 20, то есть в 85%. Действие препарата начинало развиваться через 15 минут после введения, достигало полного развития к 60- 120 минуте и продолжалось , в отдельных случаях, до 180 минут.

Так, например, в опыте № 258 / рисунок 30 / " время раздражения" увеличилось в 82 раза / с 0,044 сигмы в контроле до 3,64 сигм после введения препарата/.

Действие начало развиваться через 15 минут после введения мепротана и продолжалось более 180 минут с максимумом действия на 120 минуте.

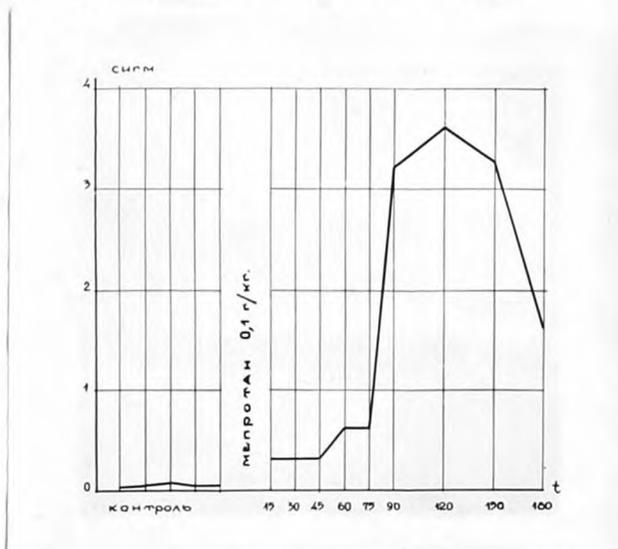
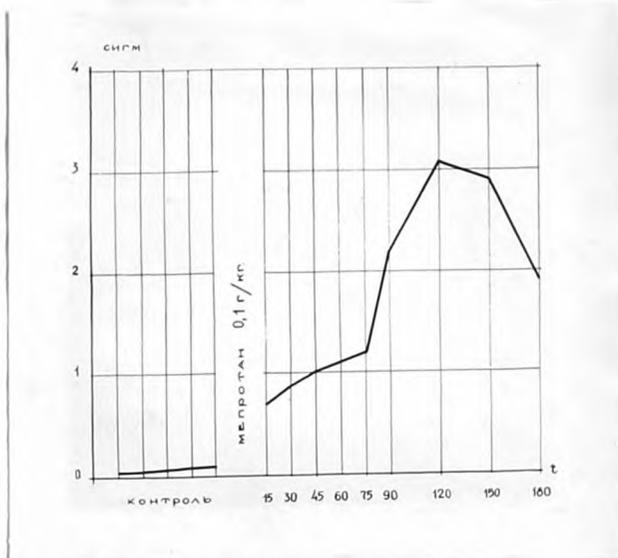


Рисунок 30

Опыт № 258. Изменение " времени раздражения" после введения 0, 1 г/кг мепротана.

В 3 опытах мепротан в дозе 0,1 г/кг оказался неэффективным.

Средние данные изменения " времени раздражения " от введения 0,1 г/кг мепротана графически представлены на рисунке 31. На графике видно, что в среднем после введения мепротана в дозе 0,1 г/кг " время раздражения" увеличилось с 0,044 сигмы в контроле до 3,131 сигм , то есть на 3,087 сигмы, или в 71,1 раза.



**Рисунок 31.**

Изменение " времени раздражения" после введения 0,1 г/кг мепротана. Средние данные из 20 исследований.

Действие начало развиваться с 15 минуты после введения препарата, достигло наивысшего уровня к 120 минуте и продолжалось свыше 3 часов.

С дозой 0,15 г/кг мепротана поставлено 20 опытов на крысах весом от 170 до 210 граммов. Во всех опытах / 100% / наблюдалось увеличение " времени раздражения". Действие начиналось через 15 минут после введения препарата, достигало наибольшего развития к 90 - 120 минуте и продолжалось свыше трех часов.

На графике/рис.32/ дается пример отчетливого действия мепротана в дозе 0,15 г/кг веса животного на продолжительность " времени раздражения" /опыт № 265/.

В данном опыте " время раздражения" начало увеличиваться уже через 15 минут после введения мепротана, достигло

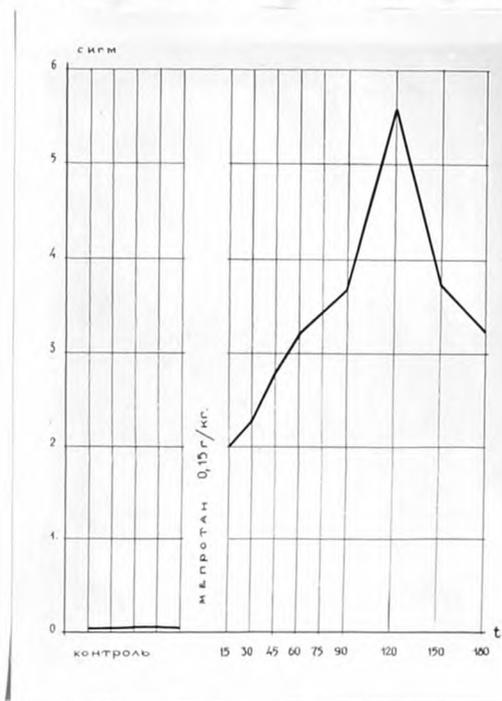
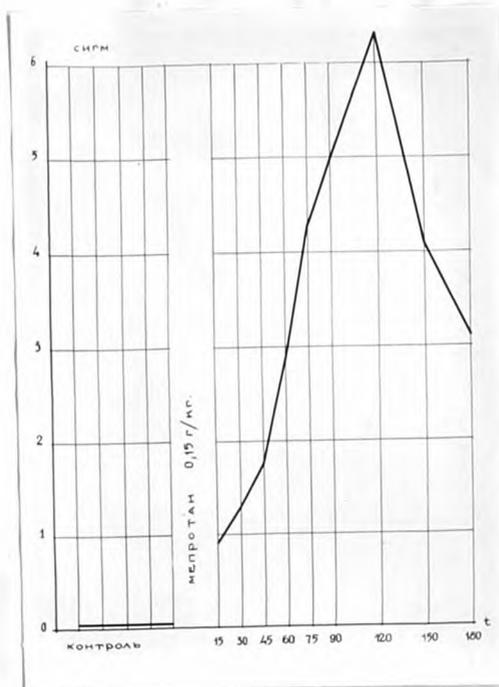


Рисунок 32

Опыт № 265. Изменение " времени раздражения" после введения 0,15 г/кг мепротана.

к 120 минуте наибольшего развития /5,504 сигмы / и продолжало удерживаться выше контрольного в течение 180 минут.

В среднем, из 20 исследований, "время раздражения" увеличилось / рис.33/ с 0,044 сигмы в контроле до 6,396 сигмы после введения препарата, то есть на 6,352 сигмы или в 145,3 раза. Максимальное увеличение наступило на 120 минуте. Действие препарата продолжалось более 180 минут.

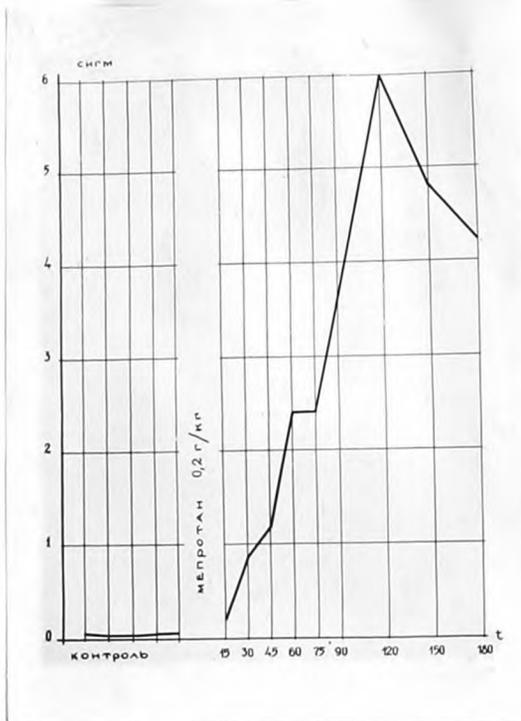


**Рисунок 33.**

Изменение "времени раздражения" после введения 0,15 г/кг мепротана. Средние данные из 20 исследований.

В последней серии исследований с дозой 0,2 г/кг мепротана препарат вводился 20 крысам весом от 170 до 240 граммов. Увеличение "времени раздражения" наступило в 19 случаях / 95 % /. Действие начинало развиваться также через 15 минут, достигало наибольшего развития к 45- 120 минутам и продолжалось более 180 минут.

Так и опыте № 285 /рис.34/, в котором действие проявляется с 30 минуты после введения препарата, максимальный эффект развивается к 120 минуте и продолжается более 3 часов. Максимальное увеличение "времени

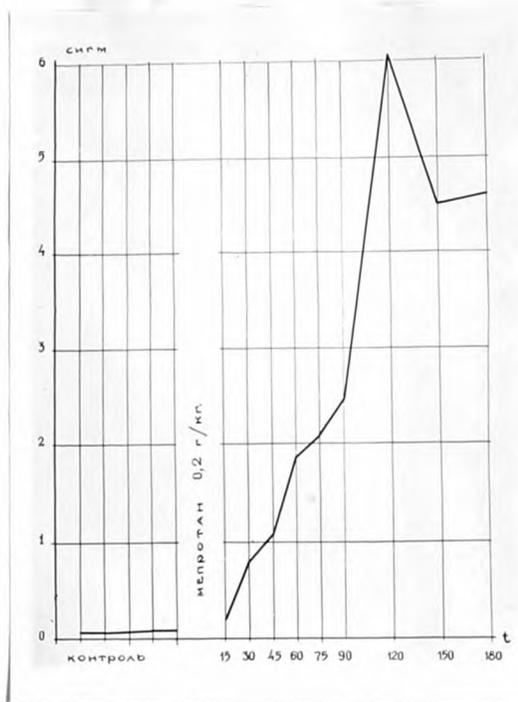


**Рисунок 34**  
Опыт № 235. Изменение " времени раздражения" после введения мепротана в дозе 0,2 г/кг.

раздражения" составляет 5,946 сигмы/ 0,54 в контроле и 6,0 сигм после введения препарата/.

Среднее увеличение " времени раздражения"/рис .35/ составляет 6,015 сигм/ 0,064 сигмы в контроле, 6,079 сигм после введения мепротана/ то есть после введения мепротана" время раздражения" удлинилось в 94,9 раза.

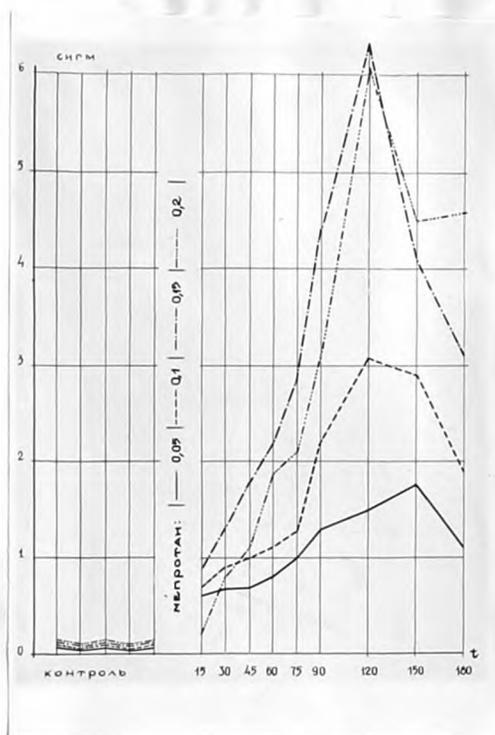
Действие начинало развиваться между 30 и 90 минутами после введения препарата, достигало наивысшего развития к 120 минуте и наблюдалось более 180 минут.



**Рисунок 35**  
Изменение " времени раздражения " после введения 0,2 г/кг мепротана. Средние данные из 20 исследований.

Сравнивая результаты всех 4-х серий опытов методикой хронаксиметрии мы наблюдали следующее максимальное увеличение " времени раздражения " : при дозе 0,05 г/кг в 16,5 раза на 150 минуте, при 0,1 г/кг в 71, 1 раза на 120 минуте, при дозе 0,15 г/кг - в 145,3 раза на 120 минуте , при 0,2 г/кг - в 94,9 раза на 120 минуте.

На рисунке 36 представлены средние данные из 20 опытов, проведенных методикой хронаксиметрии с дозами 0,05 г/кг ,0,1 г/кг и 0,15 г/кг и 0,2 г/кг мепротана.



**Рисунок 36**  
Средние данные из 20 опытов.

Как следует из графика ;наибольшее увеличение "времени раздражения" вызвала доза 0,15 г/кг, очень близко к ней приближается эффект от дозы 0,2 г/кг.

Максимум действия исследуемых доз находится на 120 -150 минуте.

Таким образом, исследование мепротана методикой хронаксиметрии позволяет заключить, что этот препарат обладает анальгетической активностью.

Дозы 0,1 ; 0,15 и 0,2 г/кг мепротана вызвали так же, как и при исследовании другими методиками ,расслабление

скелетной мускулатуры, возрастающее соответственно с увеличением дозы.

4. Обсуждение данных, полученных при исследовании анальгетических свойств мепротана на белых крысах методиками механического, электрического раздражения и методикой хронаксиметрии.

Результаты опытов, проведенные на крысах методиками механического и электрического раздражения, а так же методикой хронаксиметрии показывают, что мепротан в дозах 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 г/кг веса животного обладает ясно выраженным анальгетическим действием.

Дозы 0,004 ; 0,01 ; 0,02 и 0,04 г/кг веса животного являются подпороговыми: так как действие мепротана проявилось менее чем у 50% подопытных животных и вызываемое им среднее повышение порога боли лежало в пределах физиологических колебаний.

Действие мепротана в этих дозах исследовалось только методом механического раздражения, так как многочисленными наблюдениями сотрудников нашей кафедры установлено, что этот метод является более чувствительным, чем электрометрический при исследовании обезболивающих средств. Это положение подтвердилось и в наших опытах.

Доза мепротана в 0,05 г/кг вызвала ясное увеличение болевого порога при исследовании методиками механического, электрического раздражения в 16 случаях из 20, то есть у 80% подопытных животных; при исследовании методикой хронаксиметрии отмечено увеличение "времени раздражения" в

15 опытах из 20, то есть в 75 %.

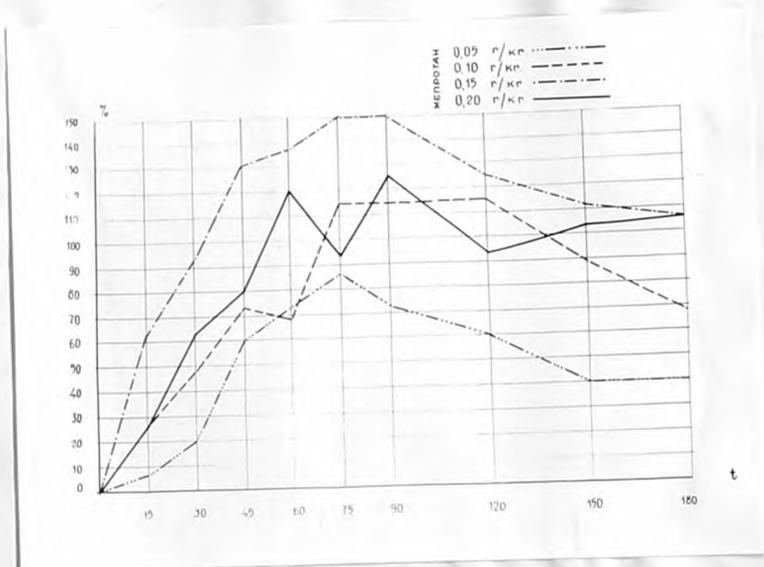
На основании данных результатов можно считать, что доза мепротана 0,05 г/кг веса животного является пороговой анальгезирующей.

Сравнение результатов, полученных тремя методиками, при введении животным двойной пороговой дозы /0,1г/кг/ мепротана, показало нарастание как силы, так и продолжительности действия по сравнению с пороговой дозой/ рисунки 37 и 38/. Так как процент увеличения " времени раздражения " по отношению к контролю очень велик и его неудобно представить графически, то результаты, полученные при помощи хронаксиметра мы предлагаем в таблице № 7.

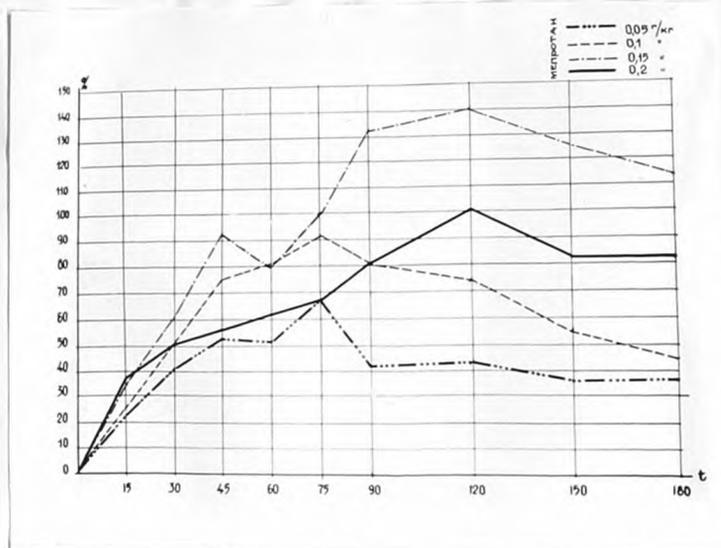
Наибольшей анальгетической активностью из исследованных доз обладает доза 0,15 г/кг веса животного. Максимальное увеличение порога боли при механическом и электрометрическом раздражении почти совпадает/ 150% и 140% /. К концу опыта анальгетическое действие хотя и снижается, но незначительно, оставаясь более высоким, чем при исследовании меньших доз.

Положение о наибольшей активности дозы 0,15 г/кг подтверждается и методикой хронаксиметрии. Так, увеличение " времени раздражения" было наивысшим / 14436 % / по сравнению с действием других доз, Оно снизилось в конце опыта, но значительно превышало эффект от меньших доз.

Обезболивающее действие мепротана в дозе 0,2 г/кг значительно слабее, чем в дозе 0,15 г/кг и в первой



**Рисунок 37.**  
Повышение порога боли в процентах после введения 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 г/кг мепротана /методика механического раздражения/.



**Рисунок 38**  
Повышение порога боли в процентах после введения 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 г/кг мепротана /методика электрометрического раздражения/.

Таблица № 7.

увеличение " времени раздражения" в процентах после введения  
 0,05 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 г/кг мепротана.  
 Методика хронометрии.

Время в ми- нутах Доза в г/кг	15'	30'	45'	60'	75'	90'	120'	150'	180'
0,05 г/кг	530	641	660	770	915	1248	1450	1553	1072
0,1 г/кг	1551	1976	2313	2534	2845	5382	7018	6657	4293
0,15 г/кг	2070	2877	4061	5031	6659	9996	14436	9415	6961
0,2 г/кг	1812	1181	1709	2878	3201	3887	9395	7039	7135

половина исследований приближается к эффекту от доз 0,5 и 0,1 г/кг, а во второй половине, в отличие от этих доз, порог боли продолжает нарастать и почти достигает эффекта от дозы 0,15 г/кг.

Максимальный анальгетический эффект исследуемых доз тремя методиками наблюдается в промежутке между 75 и 120 минутами/смотри рисунки 37, 38 и таблицу 7/.

Релаксирующее действие мепротана начинает развиваться с дозы 0,1 г/кг. Параллельно с увеличением дозы нарастает и продолжительность релаксирующего действия, возрастая от 2-2,5 часов при действии дозы 0,1 г/кг до 5-7 часов после введения 0,2 г/кг мепротана.

Таким образом, с увеличением дозы мепротана до 0,2 г/кг мы получили снижение анальгетического и увеличение расслабляющего эффекта. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

Подобно всем изучавшимся у нас в лаборатории анальгетикам, мепротан не обладает 100% обезболивающим эффектом. В отдельных случаях мы имели отсутствие анальгетического действия. В одном из всех наблюдаемых нами опытах, мы встретились с извращенным эффектом, когда под влиянием мепротана наступило понижение порога боли. Однако процент положительных случаев весьма высок: при 0,05 г/кг - 65%, колеблясь при различных дозах от 85 до 90%.

Рассмотрев полученный тремя методиками экспериментальный материал, мы считаем возможным сделать вывод о том, что мепротан обладает анальгетическими свойствами.

## ГЛАВА ТРЕТЬЯ

### ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕПРОТАНА

#### НА ЗДОРОВЫХ ЛЮДЯХ-ДОБРОВОЛЬЦАХ.

Не отрицая известной роли зрительного бугра в формировании болевой чувствительности, все советские и многие зарубежные ученые, пользуясь методом условных рефлексов, доказали, что боль, несомненно, есть результат функции коры головного мозга. Болевые импульсы поступают в кору больших полушарий двумя путями: через систему ретикулярной формации - диффузная таламическая проекция и по классическому чувствительному тракту / В.М.Виноградов, П.К.Дьяченко, 1961/.

Кора головного мозга является конечным звеном восприятия ощущения боли, именно в коре головного мозга происходит окончательный синтез болевых раздражений.

Так как восприятие боли находится в сфере высшей нервной деятельности, то результаты, полученные нами на животных, не могут дать полной характеристики анальгетической активности препарата. Только сравнительно-фармакологический метод исследования с переходом от животного к человеку может решить вопрос о ценности обезболивающих средств. Это положение доказано рядом работ, проведенных в нашей лаборатории. Так Н.Н.Мышкин / 1957 /, изучая анальгетические свойства промедола, доказал изменение количественных отношений в анальгетическом эффекте при исследовании

ля на крысах, где промедол активнее морфина, в то время, как у человека выше активность морфина. Исследованиями М.П. Горбашовой / 1961/ доказано, что у крыс скополамин в малых дозах является антагонистом морфина, снижая его анальгетическую активность, а у человека скополамин потенцирует действие морфина.

Поэтому в наших исследованиях мы стремились к сравнительно-фармакологическому решению вопроса об анальгетических свойствах мепротана.

Обязательность сравнительно-фармакологического исследования определяется с одной стороны разной чувствительностью различных видов животных, на которых исследуются анальгетики, с другой стороны - своеобразием отношения человека к боли. Исследование обезболивающих средств на человеке является необходимым и обязательным этапом, так как отношение человека к боли детерминировано не только биологическими, но и социальными факторами /А.К. Сангайло, 1942/.

Своеобразие отношения человека к боли требует специфических методов исследования. Большинство существующих методик для изучения обезболивающих средств позволяли учитывать только однократно возникающий порог болевого чувства. При исследовании анальгетиков, действующих на центральную нервную систему, необходимым условием является изучение ощущения боли в динамике, изучение дифференцированного ощущения человека.

В наших исследованиях мы использовали методику мотосенсографии / А.К. Сангайло, 1942б/, которая позволяет изучить ощущение боли в динамике при дозированном по силе и времени раздражении с одновременной регистрацией безусловной моторной реакции при нарастающем раздражении. При помощи этой методики возможно широкое исследование влияния различных по качеству анальгетиков на центральную нервную систему. Изучение тактильного порога, порога боли, порога предела выносливости и, а также интервала выносливости при изменении дозированного болевого раздражения дает возможность определить индивидуальные особенности реакции человека на боль, его тип отношения к боли.

Показатели предела выносливости к боли и интервала выносливости являются специфическими для реакции человека и отражают силу торможения безусловной оборонительной реакции на боль. Порог предела выносливости зависит от силы активного коркового торможения в условиях столкновения процессов возбуждения, являющегося результатом болевого раздражения, и торможения, определенного условным словесным тормозом.

Методика позволяет охарактеризовать анальгетик как с количественной стороны / изменение сенсорных порогов/, так и с качественной стороны / изменение взаимоотношения порогов/. Изменение величины и взаимоотношения сенсорных порогов позволяют определить характер действия анальгетика: специфический анальгетический эффект, когда блокиро-

вание проведения чувства боли в том или ином отделе центральной нервной системы вызывает только повышение болевого порога, и неспецифический анальгетический эффект, когда в результате перестройки центральной нервной системы повышается сила внутреннего коркового торможения и тем самым повышается выносливость к болевому раздражению.

Исследуя ощущение боли в динамике, можно также наблюдать явления адаптации к боли и явления суммирования болевых раздражений.

Структура болевой чувствительности у различных людей очень разнообразна. По состоянию болевой чувствительности А.К.Сангайло /1960/ выделяет 4 типа отношения к боли. Характеристика типов отношения к боли схематично представлена на рисунке 39.

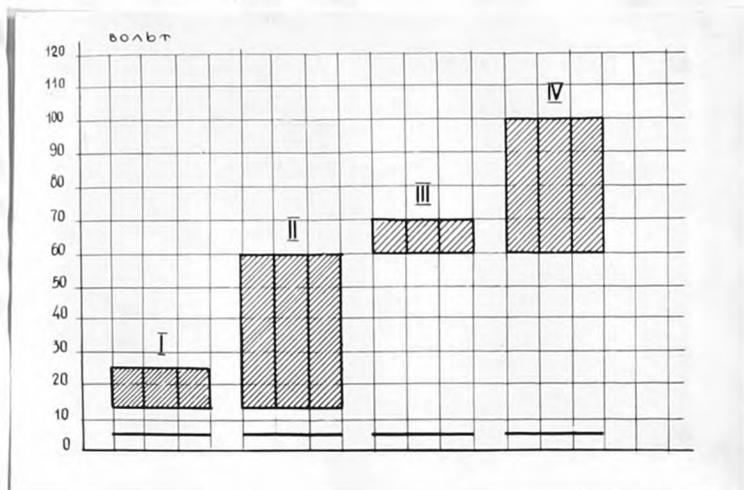


Рисунок 39  
Характеристика типов отношения к боли.

На рисунке нижняя линия отражает тактильный порог,

средняя - порог боли, верхняя - порог предела выносливости, а промежуток между порогом боли и порогом предела выносливости - интервал выносливости.

К 1 типу относятся люди с очень чувствительным анализатором и слабым корковым торможением оборонительной реакции на боль. Боль рано воспринимается, способность тормозить оборонительную реакцию ничтожна и воспринимаемая боль сразу становится непереносимой. У данной группы людей очень низки пороги болевого чувства, выносливости к боли и мал интервал выносливости.

Второй тип также характеризуется низким порогом боли, но, в отличие от первого, воспринятое болевое раздражение, благодаря высокой способности тормозить оборонительную реакцию на боль, переносится легко.

Третий тип характеризуется высоким порогом болевого чувства / боль воспринимается поздно /, однако, вследствие слабости торможения оборонительных реакций, воспринимаемая боль переносится плохо. Выносливость к боли ничтожная.

Для четвертого типа характерно наличие высокого порога боли / позднее восприятие боли / и хорошее торможение оборонительных реакций. Это наиболее благоприятный тип по отношению к боли.

Одновременно с определением типа отношения к боли методика мотосенсографии позволяет регистрировать моторную реакцию пальцев, возникающую в ответ на болевое раздражение. Возможные ответные моторные реакции по

А.К.Сангайло схематично изображены на рисунке 40.

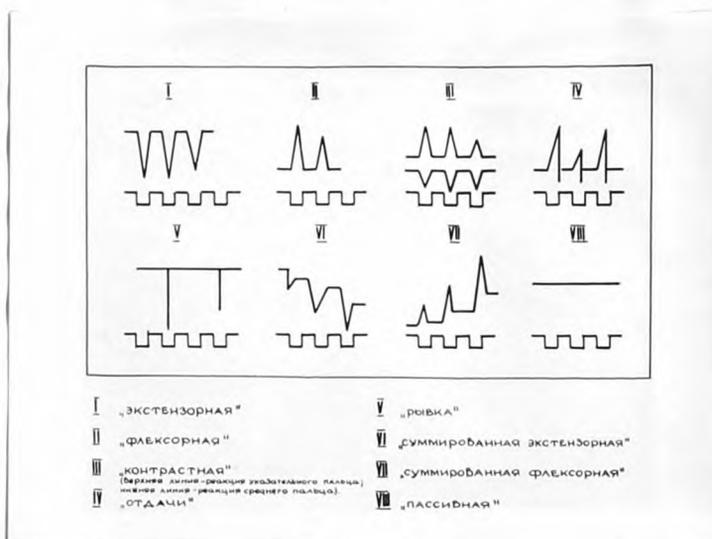


Рисунок 40  
Типы моторной реакции на болевые раздражения.

Экстензорная, флексорная и пассивная реакции относятся к нормальным моторным реакциям. О повышенной возбудимости говорят суммированные экстензорная и флексорная реакции, реакция "рывка", "отдачи" и контрастная реакция.

Таким образом, при помощи методики мотосенсографии мы могли определять изменение типа отношения к боли и моторной оборонительной реакции на боль под действием мепротана.

При исследовании на здоровых людях - добровольцах мы ставили следующие задачи:

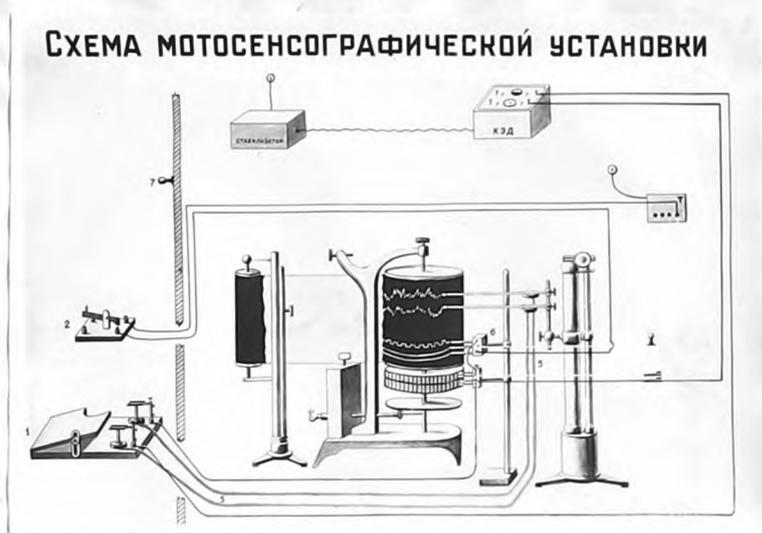
определить силу и характер анальгетической активности мепротана, определить влияние мепротана на моторную

безусловную реакцию на болевое раздражение.

### Описание методики

Установка мотосенсографии состоит из двух частей: одна - для нанесения раздражения дозированным электрическим током, другая - только для регистрации ответной моторной реакции испытуемого. /Рис.41/.

Для нанесения раздражения использовались : мотосенсограф, совмещающий электроды с регистрирующей частью / 1 / , коммутатор из текстолитового диска с металлическими контактами, аппарат для классической электродиагностики / КЭД. / , служащий источником раздражения, стабилизатор городского напряжения тока , сигнальная лампочка /7 / , предупреждающая пациента о начале исследования.



**Рисунок 41**  
Схема установки мотосенсографии.

Для регистрации ответной реакции испытуемого применя-

лись: кимограф с зажатой лентой, на которой отмечались безусловная рефлекторная реакция на боль, длительность раздражений и интервал между ними, сигналы испытуемого о сенсорных порогах; пневматическая передача /5/, позволяющая регистрировать безусловную рефлекторную оборонительную реакцию пальцев руки на болевые раздражения; ключ /2/ и электромагнитный отметчик /6/, при помощи которых подавался и регистрировался сигнал о порогах чувствительности.

При помощи такой установки обеспечивалось постоянное напряжение тока в цепи, постоянная длительность раздражений и интервал между ними, а также точное дозирование раздражений. Раздражение наносилось биполярно на волярную поверхность второго и третьего пальцев правой руки, помещенных на электроды. Исследуемый находился в изолированной от экспериментатора кабине.

#### Порядок исследования.

В контроле у испытуемого проводилось мотосенсографическое исследование тактильного, болевого порога и порога предела выносливости и моторной реакции на раздражения. Перед исследованием испытуемому давалась следующая инструкция: " как только почувствуете первое ощущение, дадите первый сигнал, когда будет больно, дадите второй сигнал, а в дальнейшем нарастающее раздражение переносите до тех пор, пока вы считаете это возможным. Исследования прекратятся по вашему третьему сигналу".

Третий сигнал испытуемого означает "отказ" и является сигналом для прекращения серии раздражений. "Отказ" от дальнейшего исследования характеризует порог предела выносливости к боли.

Разница между порогом предела выносливости и порогом боли - "интервал выносливости", определяет силу внутреннего коркового торможения безусловной оборонительной реакции на наносимое возрастающее раздражение. Интервал выносливости позволяет нам, в какой-то степени, судить об отношении испытуемого к боли.

Каждое посылаемое к испытуемому раздражение было выше предыдущего на 5 вольт, а после определения тактильного порога сила раздражения увеличивалась на 10 вольт. Определение порогов чувствительности проводилось в контроле пятикратно с двухминутными интервалами, после чего испытуемый принимал мепротан внутрь в виде таблеток и через 30, 60, 90 и 120 минут определялось изменение сенсорных порогов.

Наблюдения за первыми десятью испытуемыми показали, что наиболее эффективное действие мепротана проявлялось на 90-й минуте/ что совпадает во времени с развитием действия мепротана у животных/. Поэтому во всех дальнейших исследованиях мы ограничились определением изменений порогов чувствительности только в момент максимального действия мепротана, то есть на 90-й минуте.

При проведении исследований мы соблюдали следующие

условия:

1- испытуемый не информировался о характере действия препарата ;

2 -в промежутке между контрольным исследованием и исследованием после приема препарата испытуемый не выполнял физической работы и не принимал пищи.

### Результаты исследований

Данный раздел работы включает две серии исследований по 20 человек с дозами 0,4 г и 0,8 г мепротана, проведенными на здоровых людях-добровольцах в возрасте от 18 до 32 лет.

В первой серии исследований мы изучали действие мепротана в дозе 0,4 г на прием.

Из 20 проведенных исследований в 14 случаях / 70%/ после приема мепротана в дозе 0,4 г отмечено повышение порога боли, порога предела выносливости, и увеличение интервала выносливости ;в 3-х пороги остались без изменений, а в 3-х наблюдалось незначительное понижение их. Тактильный порог изменяется мало.

Рассмотрим несколько исследований выраженного болеутоляющего действия мепротана, отличающихся по характеру изменения болевых порогов и моторной реакции.

Примером положительного влияния мепротана может служить исследование, результаты которого представлены на рисунке 42. На графике по вертикали обозначена сила раздражения в вольтах, по горизонтали- количество серий

раздражения и время исследования в минутах.

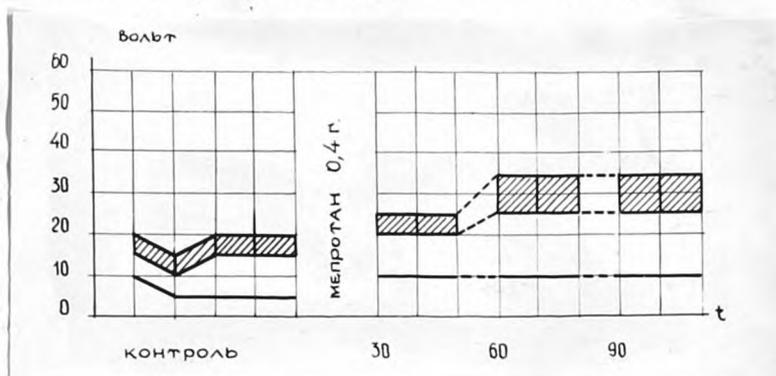


Рисунок 42.  
Динамическая сенсограмма испытуемой 3-ей.

Испытуемая 3-а при контрольном определении порогов чувствительности настрожена, у нее выраженный гипергидроз ладоней.

Контрольные пороги очень низки. По характеру соотношения сенсорных порогов данную испытуемую можно характеризовать как первый тип отношения к боли, так как боль рано воспринимается, а выносливость к боли незначительная.

На сенсограмме мы видим, что тактильный порог после приема 0,4 г мепротана через 30 минут увеличился только на 5 вольт и на таком уровне держится до 1,5 часов.

Порог боли через 30 минут равен 20 вольтам, через 60 минут 25 вольтам и таким остается до конца исследования.

Порог предела выносливости через 30 минут достигает 25 вольт, а к 60 минуте — 35 вольт, что ведет к увеличению интервала выносливости на 5 вольт.

Изменение показателей порогов чувствительности сопровождалось общим успокоением, субъективным ощущением

"полного благополучия".

На рисунке 43 представлена мотосенсограмма этого исследования.

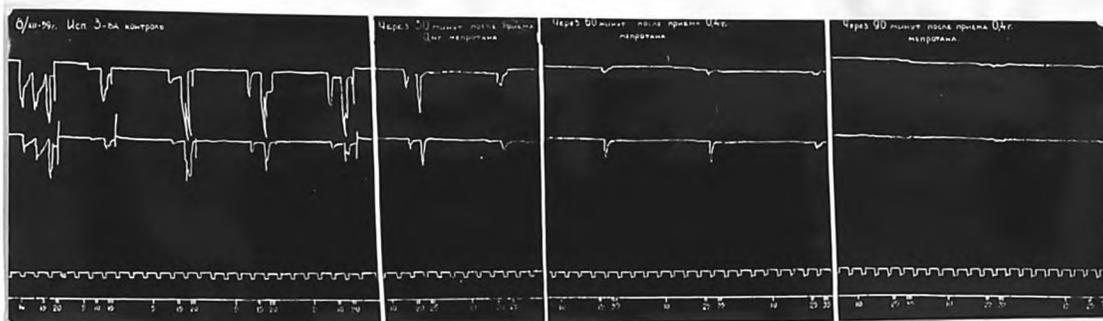


Рисунок 43.  
Мотосенсограмма испытуемой 3-ой

На мотосенсограмме 2 верхние линии отражают движения 2-3 пальцев правой руки, на третьей линии нанесены импульсы раздражений. На четвертой линии отмечены сигналы, которые посылает испытуемый согласно инструкции. Первый одиночный сигнал соответствует " тактильной чувствительности ", второй -двойной сигнал - "болевому порогу" , а третий- тройной -порогу предела выносливости. Цифры у четвертой линии показывают силу раздражения для тактильного, болевого порога и порога предела выносливости, выраженную в вольтах. На последующих графиках этого раздела обозначения остаются такими же.

При рассмотрении мотোগраммы в контроле мы видим резкую экстензорную реакцию, которая проявляется вначале как при болевом пороге, и пороге выносливости, так и при тактильном раздражении. Отмечаются явления " рывка". После приеме 0,4г

мепротана через 30 минут наблюдается уменьшение безусловной рефлекторной оборонительной реакции. Через 60 минут моторика резко угнетена, сохраняется мало выраженная экстензорная реакция только на пороге выносливости, хотя болевой порог повышается в среднем <sup>х/</sup> на 11 вольт / в контроле 14 вольт , после приема мепротана 25 вольт/, а порог выносливости - на 16 вольт /, 19 вольт в контроле и 35 вольт после мепротана/.

Сенсорные пороги через 90 минут остаются повышенными по отношению к контролю , а моторная реакция на возрастающее раздражение угнетается полностью.

В данном исследовании мепротан в дозе 0,4 повысил пороги боли и выносливости, увеличил интервал выносливости и изменил характер моторной реакции. Моторная реакция из экстензорной перешла в пассивную.

В исследовании испытуемой И. /рисунок 44/ на динамической сенсограмме видно, что после приема 0,4 г мепротана через 30 минут порог боли изменяется мало, в первую очередь повышается порог предела выносливости до 45 вольт. На протяжении 1,5 часов болевой порог остается на тех же цифрах / наивысшая точка 25 вольт/ , а порог предела выносливости повышается через 1,5 часа до 55 вольт.

---

х/ За средние данные мы принимаем частное от деления суммы всех показателей серии исследований на количество замеров.

В дальнейшем анализ динамических сенсограмм дается на основе средних данных.

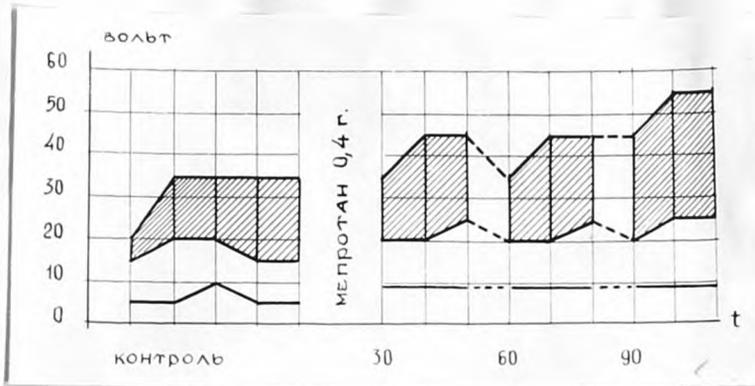


Рисунок 44  
Динамическая сенсограмма испытуемой II.

Таким образом, в данном исследовании под действием мепротана повышение порога боли в среднем было только на 6 вольт/ 17 вольт в контроле и 23 вольт после приеме мепротана/, а порога выносливости на 19 вольт/ 32 вольт в контроле и 51 вольт через 90 минут/, увеличился и интервал выносливости на 13 вольт/15 вольт в контроле и 28 вольт через 90 минут после приема мепротана/.

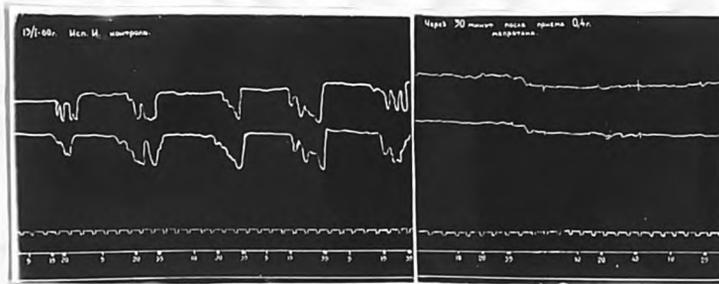


Рисунок 45  
Могосенсограмма испытуемой II.

На могосенсограмме этой испытуемой /рисунок 45/ в контроле в ответ на раздражение мы имеем суммированную

экстензорную реакцию, проявляющуюся как на пороге выносливости, так и на пороге боли. Такая реакция на болевое раздражение свидетельствует о повышенной возбудимости человека. Однако, уже через 30 минут после приема мепротана суммированная экстензорная реакция сменилась пассивной и осталась такой же, несмотря на увеличение силы раздражения.

Ярким примером повышения выносливости к боли является исследование испытуемого П./рисунок 46/.

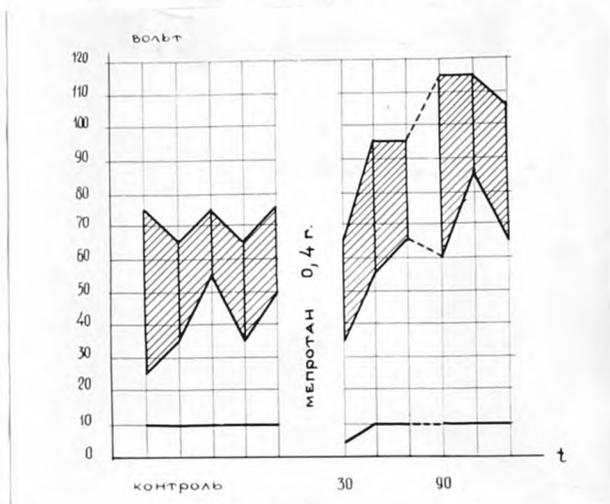


Рисунок 46  
Динамическая сенсограмма испытуемого П.

В данном исследовании через 30 минут после приема 0,4 г мепротана повышается порог боли до 65 вольт, а порог выносливости - до 95 вольт. К 90 минуте еще больше нарастает порог боли, в среднем на 30 вольт /40 вольт в контроле и 70 вольт после приема препарата/, а порог предела выносливости увеличивается на 40 вольт / 71 вольт в контроле и 111 вольт после мепротана/. Интервал выносливости увеличивается через 90 минут на 10 вольт / 31 вольт в

контроле и 41 вольт через 90 минут/.

Таким образом, у испытуемого П. после приема мепротана боль воспринимается значительно позднее, повышается активное корковое торможение оборонительной реакции и боль переносится легче. Произошла перестройка типа отношения к боли. Если при контрольном обследовании его можно характеризовать как П тип, то через 90 минут после приема препарата он приближается к 1У типу отношения к боли.

Ниже /рисунок 47/ приводится мотосенсограмма этого исследования. В контроле экстензорная кривая, с явлениями суммации, на пороге выносливости переходящая в "рывок". После 0,4 мепротана через 30 минут безусловная моторная реакция изменяется, от суммированной экстензорной она приближается по характеру ответа к "пассивной". К 90-й минуте наступает еще большее угнетение моторики, хотя болевой порог повышается на 30 вольт, а порог выносливости на 40 вольт.

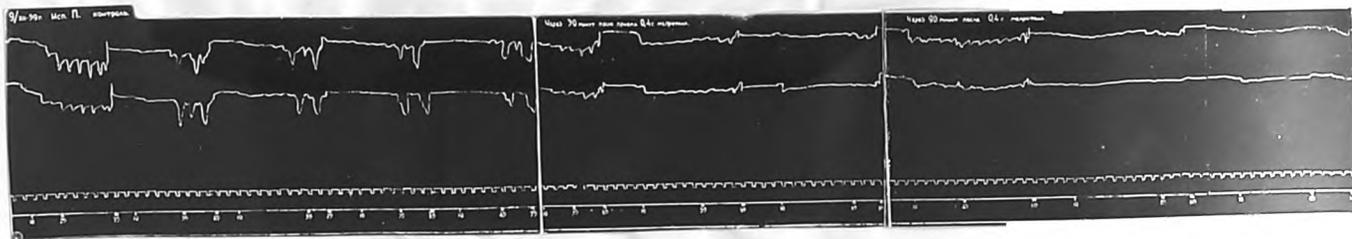


Рисунок 47  
Мотосенсограмма испытуемого П.

В данном исследовании анальгетическое действие мепротана так же, как и в предыдущих случаях проявляется

в подавлении сенсорной / условной/ и моторной /без-  
условной/рефлекторной оборонительной реакции на боле-  
вое раздражение.

Интересны субъективные ощущения у этого испытуемо-  
го. Через 10-20 минут после приеме мепротана , он отметил  
общее успокоение , хорошее настроение и состояние легкой  
эйфории.

В исследованиях, где мы не получили анальгетическо-  
го эффекта, моторная реакция также меняется отчетливо.  
На рисунке 48 представлена динамическая сенсограмма ис-  
пытуемой А.

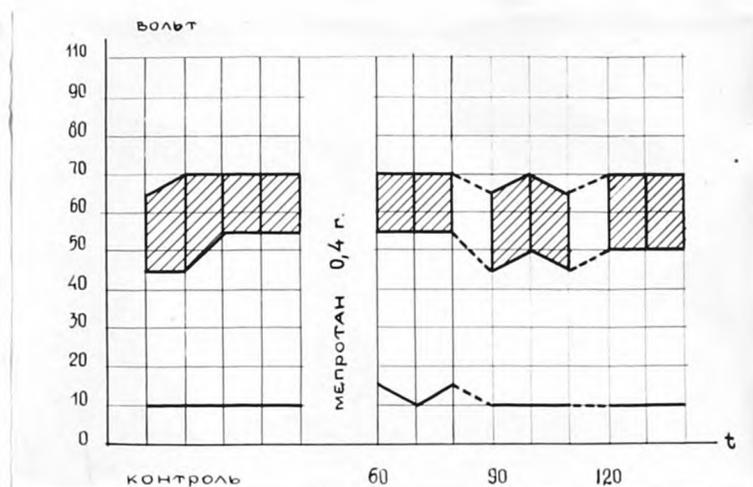


Рисунок 48  
Динамическая сенсограмма испытуемой А.

У испытуемой А. боль воспринимается поздно, но  
воспринятая боль переносится недостаточно хорошо, быстро  
следует отказ от дальнейшего исследования. После приема  
0,4 г мепротана пороги боли и выносливости остались без  
изменения, а через 90 минут наблюдалось даже небольшое

обострение чувствительности.

На мотосенсограмме у этой испытуемой /рисунок 49 /в ответ на раздражение в контроле проявляется флексорная реакция. На 60, 90 и 120 минутах изменился характер реакции.

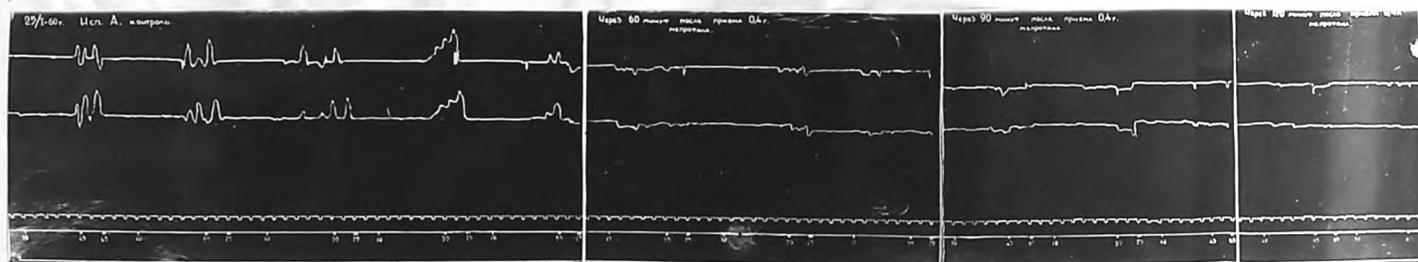


Рисунок 49  
Мотосенсограмма испытуемой А.

Моторная реакция мало выражена и носит спокойный экстензорный характер без явлений суммации, приближаясь к пассивной.

Для характеристики силы анальгетического действия мепротана в дозе 0,4 г в количественном соотношении / в вольтгах / , мы вычислили средние величины из 20 исследований , а также средние результаты из числа положительных случаев.

Среднюю нивелированную сенсограмму повышения порогов чувствительности под влиянием 0,4 г мепротана мы предлагаем на рисунке 50.

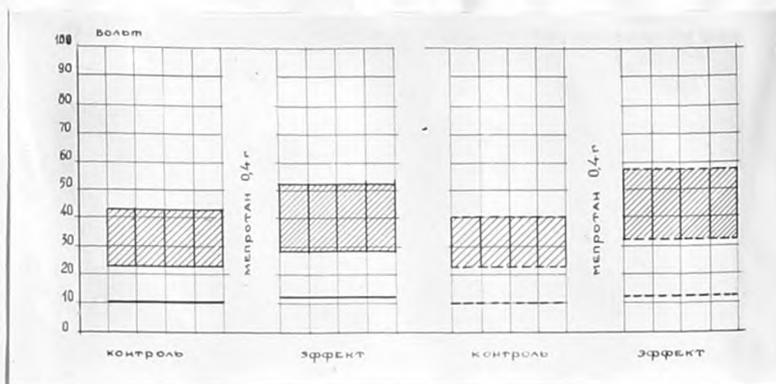


Рисунок 50.  
Нивелированная сенсограмма 1 серии исследований.

На рисунке представлены средние данные сенсорных порогов в контроле и через 90 минут после приема препарата, так как максимум действия мепротана проявляется на 90 минуте. Сплошной линией отмечены средние данные из 20 исследований, а пунктирной - из 14 положительных случаев.

Если взять средние данные только из положительных случаев, то болевой порог в среднем повышается на 10 вольт / в контроле 22 вольта, после мепротана 32 вольта/, порог предела выносливости - с 40 вольт в контроле до 57 вольт через 90 минут, то есть на 17 вольт. Интервал выносливости увеличивается на 7 вольт.

Как видно из графика, в среднем из 20 исследований тактильный порог практически не изменяется после приема мепротана /10 вольт в контроле и 12 вольт после приема препарата/. Порог боли повышается на 6 вольт / 22 вольта в контроле и 28 вольт после мепротана/. Порог предела выносливости повышается на 10 вольт по отношению к контролю

/ 42 вольт в контроле и 52 вольт через 90 минут/, интервал выносливости увеличивается на 4 вольт / 20 вольт в контроле и 24 вольт через 90 минут/.

Учитывая наибольшее значение порога предела выносливости для определения отношения пациента к боли, мы дополнительно провели статистическую обработку этого показателя с учетом вариационного ряда в контроле и по максимальному эффекту.

В контроле порог предела выносливости при  $P = 0,05$  равен 42 / 36 ÷ 48/, а через 90 минут после приема мепротана, 56 / 48 ÷ 64/.

Таким образом, различие между контрольным и максимальным средними статистически достоверно.

Таким образом из анализа полученных данных 20-ти исследований видно, что у здорового человека мепротан в дозе 0,4г обладает неярко выраженным анальгетическим действием.

Анализируя изменение безусловной рефлекторной моторной реакции на болевое раздражение после приема 0,4 г мепротана, мы в 16 случаях наблюдали угнетение моторики, в 3-х она оставалась без изменения и лишь в одном случае наступило усиление моторной реакции .

Во второй серии исследований мы изучали изменение сенсорных порогов и моторной реакции после приема 0,8 г мепротана.

Из 20 проведенных исследований с этой дозой отчетливое повышение порога боли и выносливости и увеличение

интервала выносливости наблюдалось в 16 случаях /80%/, в одном случае пороги остались без изменения, в трех они понизились. Как и в предыдущий серии исследования, тактильный порог изменился в пределах 5 вольт.

Для иллюстрации рассмотрим несколько мотосенсограмм, отличающихся между собой по характеру изменения болевых порогов и моторной реакции.

На рисунке 51 представлена сенсограмма испытуемой С.

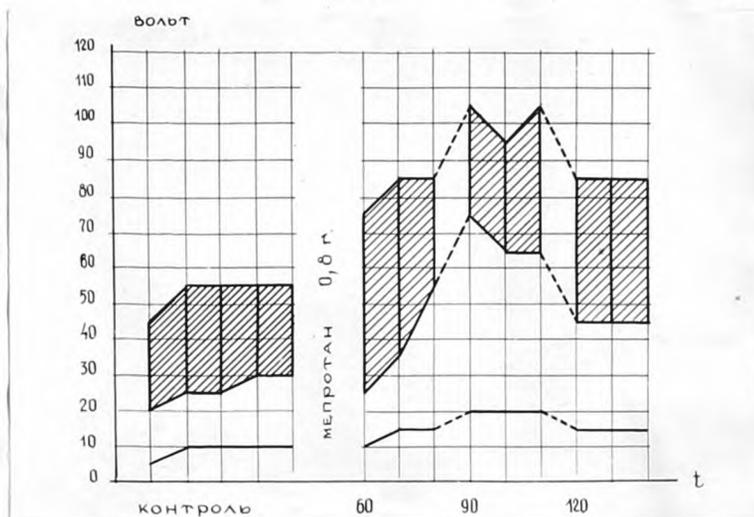


Рисунок 51  
Динамическая сенсограмма испытуемой С.

После приема 0,8 г мепротана тактильный порог изменяется мало, порог боли через 60 минут повышается в среднем на 12 вольт / 26 вольт в контроле и 38 вольт после мепротана/, хорошо выражена адаптация к боли /в контроле адаптационная разница  $x$  равна 10 вольтам, а через 60 минут

$x$ / разница между высотой последнего и первого замера порога.

после приема мепротана она равна 30 вольтам/.Через 1,5 часа порог боли в среднем повышается на 42 вольта /26 вольт в контроле, 68 вольт после мепротана/, и только через 2 часа отмечается некоторое понижение порога боли, однако он остается повышенным на 19 вольт.

Порог предела выносливости через 1 час увеличивается на 28 вольт / 53 вольта в контроле и 81 вольт после мепротана/, через 1,5 часа - на 48 вольт, к 2 часам порог выносливости снижается, оставаясь повышенным на 32 вольта.

Интервал выносливости в среднем увеличивается в процессе исследования на 10-17 вольт.

В данном исследовании в первую очередь значительно повышается порог предела выносливости и отмечается адаптация на пороге боли, что ведет к повышению болевого порога. В дальнейшем боль воспринимается значительно позднее и хорошо переносится, то есть наступает перестройка типа отношения к боли от более слабого /П/ к более сильному /У/.

Ниже /рисунок 52/ приводим мотосенсограмму данной испытуемой.

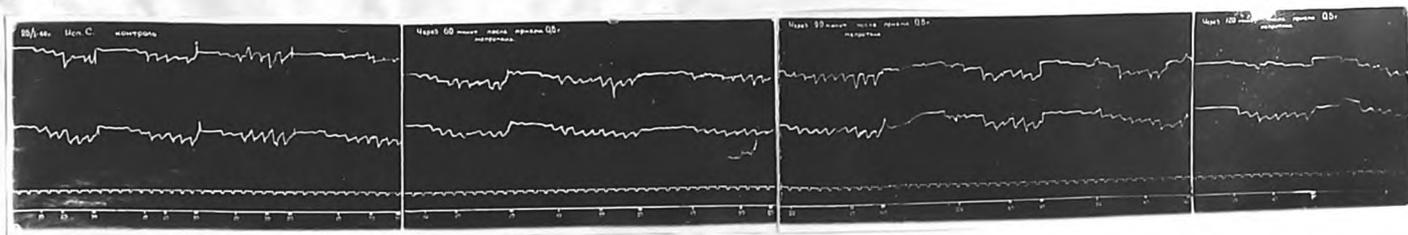


Рисунок 52.  
Мотосенсограмма испытуемой С.

При контрольном определении моторной реакции на боль, мы видим экстензорную реакцию с суммационными явлениями. Через 60 -90 минут моторная реакция осталась без изменений. Незначительное угнетение оборонительной моторной реакции наступает только через 2 часа.

Таким образом, в данном исследовании мепротан не вызвал полного угнетения моторной реакции, но значительно повысил сенсорные пороги.

Мепротан в дозе 0,8 г не во всех случаях вызвал повышение болевых порогов. Так, у испытуемого П./рисунок 5 прием 0,8 г мепротана не вызвал значительного повышения порога боли. Порог боли через 90 минут после мепротана увеличился в среднем на 10 вольт, порог предела выносливости в среднем уменьшился на 2 вольта/ в контроле 55 вольт через 90 минут 53 вольта/.

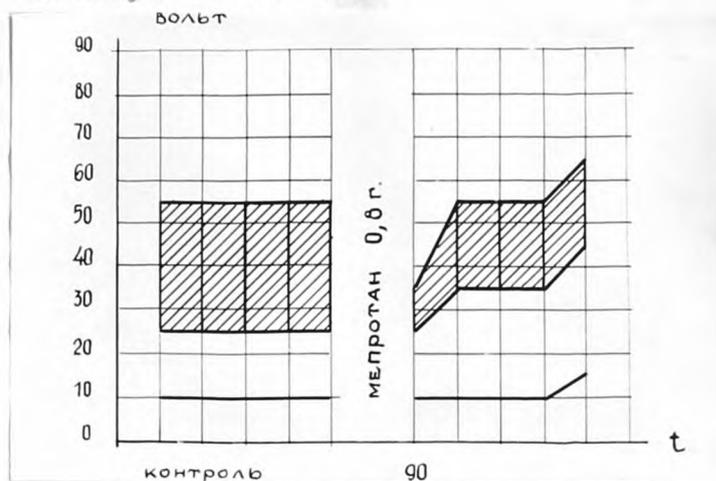


Рисунок 53  
Динамическая сенсограмма испытуемого П.

В данном исследовании после приема мепротана вначале понизилась выносливость к боли, а в дальнейшем имеются адаптационные явления как на пороге боли, так и на пороге выносливости.

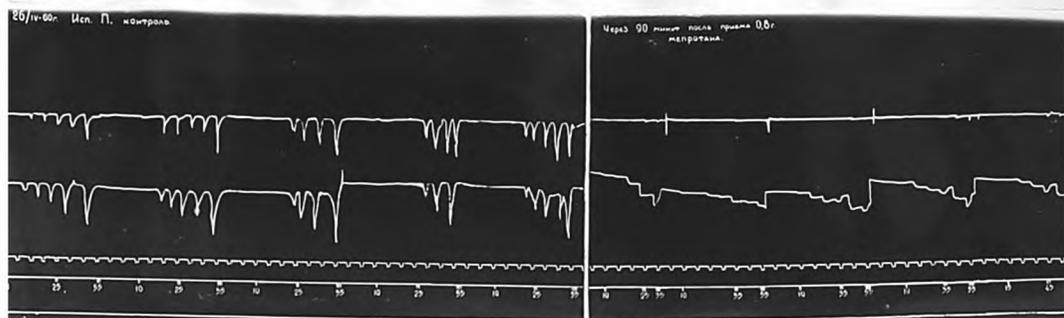


Рисунок 54.  
Мотосенсограмма испытуемого П.

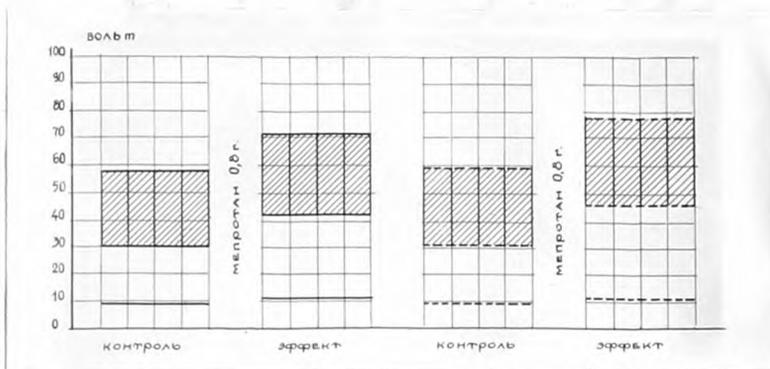
На мотосенсограмме данного испытуемого /рис.54 / в контроле в ответ на болевое раздражение имеется экстензорная реакция, которая угнетается после приема 0,8 г мепротана.

В данном исследовании мы не получили яркого обезболивающего действия, но имеется ясное угнетение моторной реакции и выраженное успокаивающее действие. Через 10-15 минут испытуемый П. отметил состояние легкой эйфории и хорошее настроение.

Средние данные этой серии исследований графически представлены на рисунке 55.

Нивелированные данные из 16 положительных случаев, которые отмечены на рисунке пунктирной линией, показывают, что болевой порог повышается в среднем после приема мепро-

тана на 15 вольт/31 вольт в контроле и 46 вольт через 90 минут после приема мепротана /, порог предела выносливости- на 19 вольт/ 58 вольт в контроле и 77 вольт после приема мепротана/, интервал выносливости увеличивается на 4 вольта/ в контроле 27 вольт, 31 вольт после приема мепротана/.



**Рисунок 55.**  
Нивелированная сенсограмма II серии исследований.

По средним данным из 20 исследований /сплошная линия/ тактильный порог после приема мепротана практически не изменился /9 вольт в контроле, 11 вольт через 90 минут после приема препарата/.

Болевой порог повышается через 90 минут на 12 вольт/ 30 вольт в контроле и 42 вольта после мепротана/.

Порог предела выносливости повышается в среднем на 14 вольт /57 вольт в контроле и 71 вольт через 90 минут после приема мепротана/.

Интервал выносливости увеличивается на 2 вольта/ 12 вольт в контроле, 14 вольт после мепротана/.

Обработывая статистически порог предела выносливости по вариационному ряду / при  $P = 0,05$  /, мы получили, что

В контроле он равен  $57 / 49 \div 65 /$ , а через 90 минут после приема препарата -  $77 / 68 \div 86 /$ , что является статистически достоверным.

Таким образом, в серии исследований мепротана с дозой 0,8 г мы получили более выраженный анальгетический эффект, чем от дозы 0,4 г.

В общей картине изменения моторной реакции после приема 0,8 г мепротана мы зарегистрировали следующие изменения: в 15 исследованиях наступило угнетение реакции, в 5 исследованиях моторная реакция осталась без изменений, ни в одном случае мы не наблюдали усиления моторной реакции. В число 5 случаев, где моторная реакция после приема 0,8 г мепротана осталась неизменной, мы отнесли 3 исследования с пассивной моторной реакцией в контроле и после приема мепротана.

#### Анализ полученного материала

Среди всевозможных приемов корректирования болевой чувствительности у человека главное место занимает медикаментозное воздействие. Профессором А.К.Сангаило /1961 / выделяется три типа медикаментозной анальгезии: активная, пассивная и наркотическая анальгезия.

При пассивной анальгезии анальгетики блокируют в том или ином участке импульсы, идущие к коре головного мозга. В результате этого первично повышается только порог боли, подавляется восприятие боли таламической областью, без значительного влияния на кору головного мозга. Это, так

называемая , специфическая аналгезия.

При активной- неспецифической аналгезии при действии медикаментов происходит изменение функциональной способности центральной нервной системы, повышается тонус коры головного мозга, усиливается активное корковое торможение восприятия боли. Такое медикаментозное воздействие первично вызывает повышение порога предела выносливости и увеличение интервала выносливости.

При наркотической аналгезии сочетается блокирование проведения боли с резким подавлением восприятия боли корой и подкоркой.

Способность различных фармакологических групп изменять порог боли, порог выносливости и интервал выносливости позволяет судить о характере аналгетического действия.

Обобщая полученные результаты наших исследований , можно видеть, что мепротан не вызывает 100% аналгетического эффекта. Так, после приема 0,4 г мепротана, повышение болевых порогов наблюдалось в 70% , а после приема 0,8 г мепротана в 80%.

Тактильная чувствительность как в одной, так и в другой сериях исследований оставалась практически неизменной.

С увеличением дозы препарата возрастает сила аналгетического действия .Порог болевой чувствительности повышается после приема 0,4 г мепротана в среднем на 6 вольт, после 0,8 г- на 12 вольт/рисунок 56/.

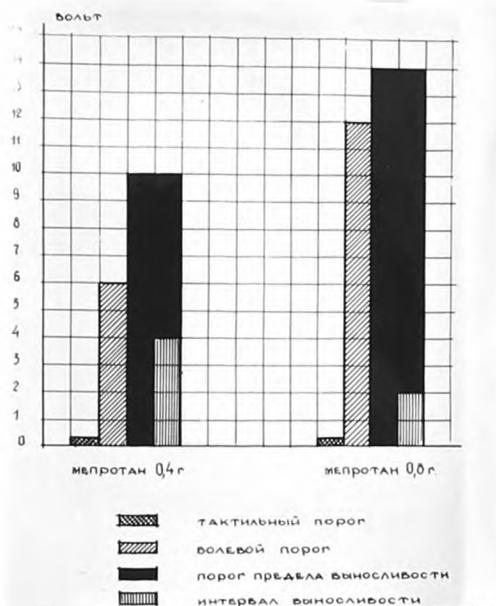


Рисунок 56

Диаграмма повышения сенсорных порогов и увеличения интервала выносливости после приема 0,4 г и 0,8 г мепротана / средние данные из 20/.

Порог предела выносливости после приеме 0,4 г мепротана повышается в среднем на 10 вольт, а после приеме 0,8 г на 14 вольт.

По средним данным только из положительных исследований /рисунок 57 / болевой порог после приема 0,4 г мепротана повышается на 10 вольт, а после 0,8 г - на 15 вольт. Порог выносливости повышается после приеме 0,4 г на 17 вольт, а после 0,8 г -на 19 вольт.

С увеличением дозы мепротана мы не получили нарастания интервала выносливости. Так, интервал выносливости увеличился на 4-7 вольт после приема 0,4 г мепротана и - на 2-5 вольт после 0,8 г.

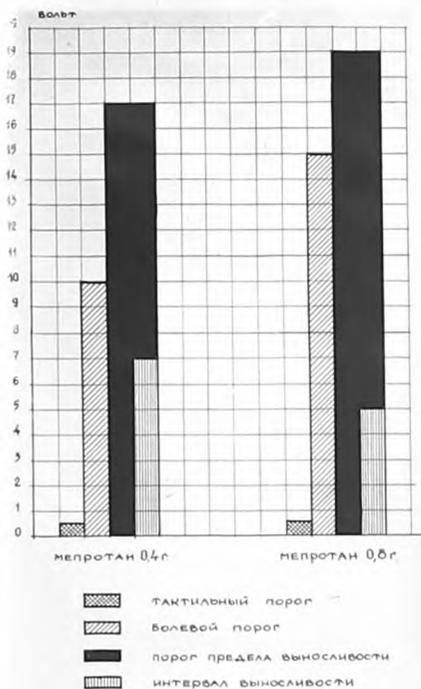


Рисунок 57

Диаграмма повышения сенсорных порогов и увеличения интервала выносливости после приема 0,4 и 0,8 г мепротана /средние данные из положительных исследований/.

Несколько большее увеличение интервала выносливости от 0,4 г мепротана произошло , главным образом, в результате меньшего повышения порога боли при этой дозе.

Таким образом, в описанных дозах мепротан вызывает не только повышение порога боли и выносливости ,но и увеличение интервала выносливости, то есть анальгетическое действие мепротана имеет двойкий характер : активной и пассивной анальгезии.

Из приведенных выше данных видно, что мепротан вызывает изменение характера моторной реакции как в случаях

выраженного анальгетического действия, так и в случаях с отсутствием изменения сенсорных порогов. Общая характеристика изменения моторной реакции и сенсорных порогов первой и второй серии исследований представлена в таблице 8.

Таблица 8.

Изменение сенсорных порогов и моторной реакции под влиянием 0,4 г и 0,8 г мепротана /в скобках приведено число пассивных реакций/.

Д о з а 0,4г

Характер изменения сенсорных порогов /Характер изменения моторной реакции/	Повышение.	Без изменения	Понижение.	Всего.
Угнетение моторной реакции.	12	2	2	16
Без изменений.	/ 1 /	/ 1 /	1	3
Усиление	1	-	-	1
Всего:	14	3	3	20

Д о з а 0,8 г

Угнетение	12	-	3	15
Без изменений	2+/2/	/ 1/	-	5
Усиление	-	-	-	-
Всего:	16	1	3	20

При сопоставлении данных из 14 исследований / доза 0,4 г / с повышением сенсорных порогов в 12 случаях наступило угнетение моторной реакции и лишь в одном исследовании наблюдалось ее усиление. Из 6 остальных исследований, где не было повышения сенсорных порогов или было их понижение, в 4 случаях моторная реакция была также угнетена.

Аналогичную картину мы видим в серии исследований с дозой 0,8 г мепротана, где из 16 исследований с повышением сенсорных порогов в 12 случаях наступило угнетение безусловной оборонительной реакции на боль. В 3 исследованиях, где мепротан вызывал понижение порогов, моторная реакция была также угнетена.

Таким образом, при проведении исследований на здоровых людях-добровольцах мы установили, что мепротан обладает анальгетическим свойством.

Наряду с повышением порога боли, порога выносливости и увеличением интервала выносливости, мепротан угнетает безусловную моторную реакцию на болевое раздражение как в исследованиях, выраженного анальгетического действия, так и при отсутствии изменения сенсорных порогов.

Угнетение моторной реакции на боль при одновременном повышении порога боли и выносливости с увеличением интервала выносливости показывает, что мепротан обладает седативными свойствами. В седативном действии мепротана нас убеждает наблюдение за исследуемыми, которые отмечали после приема мепротана общее успокоение, хорошее настроение.

Кроме явлений легкой эйфории, в некоторых случаях, побочных явлений от приема 0,4 г и 0,8 г мепротана мы не наблюдали.

## ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕПРОТАНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ ВОСПРИЯТИЯ ВНЕШНИХ РАЗДРАЖЕНИЙ.

Проведенные нами исследования на животных /М.П. Вихриева, 1962/ показали, что мепротан повышает порог боли, увеличивает " время раздражения", необходимое для получения ответной реакции на болевое раздражение, и вызывает расслабление скелетной мускулатуры.

При исследовании на здоровых людях- добровольцах также было установлено его анальгетическое действие, которое проявлялось в повышении порогов боли, в увеличении интервала выносливости и угнетении безусловной оборонительной реакции на болевое раздражение. Восприятие же тактильного раздражения практически не изменялось /М.П. Вихриева, 1962/. Таким образом, наши исследования показывают, что мепротан подавляет ощущение боли.

Ограничивается ли только этим действие мепротана или он влияет и на восприятие других ощущений, каков характер этого влияния; вот те вопросы, на которые мы стремились ответить в последующих исследованиях, описанных в данной главе.

В литературе имеются единичные сообщения /Лумис, Уест, *Loomis F.A., West F.C.*, 1958; Корнетски, *Kornetsky S.*, 1958/ об исследовании влияния мепробамата на скорость и точность двигательных реакций, на внимание и другие психические процессы, однако они носят противоре-

чивый характер.

Нами были поставлены исследования, выясняющие характер воздействия мепротана на восприятие света, звука и тактильных ощущений.

Исследования проводились с использованием методики телехронорефлексометрии на здоровых людях-добровольцах без прерывания их трудовой деятельности и имели своей целью выяснить, как влияет мепротан на скорость и длительность реакции при световом, звуковом и тактильном раздражении. Кроме теоретического интереса данное исследование нам кажется интересным в общей оценке фармакодинамики мепротана в связи с возможностью использования его без прерывания трудовой деятельности человека. В этом случае наличие или отсутствие подавления препаратом зрения и слуха должно быть обязательно учтено.

#### Методика и порядок исследования.

В наших исследованиях мы использовали телехронорефлексометр / ТХР-56-М/, сконструированный О.Я. Боксером и П.И.Карпенко, позднее усовершенствованный О.Я.Боксером и П.И.Румянцевым / 1958/.

При помощи ТХР-56-М можно исследовать разнообразные условные и безусловные рефлексы на непосредственные и словесные раздражения. Авторы предлагают шесть вариантов разновидностей условных связей, встречаемых при исследовании первой и второй сигнальных систем в их взаимодействии:

1-непосредственный сигнал и непосредственная реакция /тип связи Н-Н / ,

2-непосредственный сигнал и словесная реакция /тип связи Н-С / ,

3-словесный сигнал и непосредственная реакция / тип связи С-Н / ,

4-словесный сигнал и словесная реакция/тип связи С-С / ,

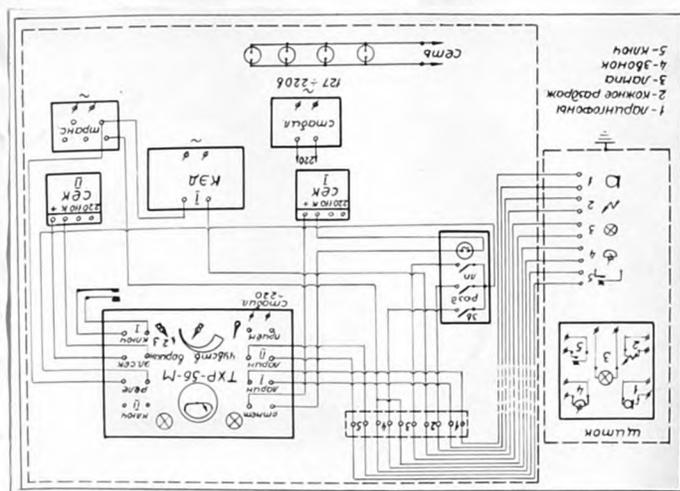
5-непосредственный сигнал- непосредственная и словесная реакция /тип связи Н- НС/ ,

6-словесный сигнал- непосредственная и словесная реакция/ тип связи С- НС/ .

В наших исследованиях непосредственными раздражителями были световое, звуковое и кожное/ на пороге тактильной чувствительности/ раздражения.

Тактильный порог при телехронорефлексометрическом варианте совпадал с сенсографическим.

На рисунке 58 изображена схема установки телехронорефлексометрии.



**Рисунок 58**  
Схема установки телехронорефлексометрии.

В схему установки включены в кабине исследователя:

- а/ телехронорефлексомер / ТХР-56-М/ ,
- б/ секундомер с делением шкалы в 1/100 секунды для регистрации скорости ответа/ Сек П /,
- в/ секундомер с делением шкалы в 1/100 секунды для регистрации длительности ответа/сек 1 /,
- г/ аппарат классической электродиагностики / КЭД/ для нанесения тактильного раздражения,
- д/ ключ экспериментатора для дачи раздражителей и запуска П секундомера,
- е/ стабилизатор,
- ж/ трансформатор.

В кабине испытуемого:

- з/ ларингофон /1 /,
- и/ щиток с электродами /2 / для нанесения тактильного раздражения испытуемому, лампой/3/, звонком/4 /,
- к/ ключ испытуемого/5/.

По условиям нашего исследования мы использовали первый/ Н-Н/ и второй/ Н-С/ типы связи..

При первом типе связи/ Н- Н - непосредственный сигнал и непосредственная реакция/ экспериментатор дает испытуемому тот или иной раздражитель и одновременно включает П секундомер. Испытуемый при появлении сигнала /светового, звукового или тактильного / нажатием на ключ/1/ останавливает П секундомер, показания которого определяют скрытый период/ скорость/ условной реакции на раздражение/.

При определении скорости реакции на кожное раздражение, предварительно определялся тактильный порог. В дальнейшем исследование ничем не отличалось от определения скорости реакции на свет и звук.

При втором типе связи / Н-С - непосредственный сигнал - словесный ответ / для ответа на различные раздражения использовался ларингофон /1/. При появлении света, звука или кожного раздражения испытуемый произносил "есть". Начало звука останавливало П секундомер, регистрирующий скорость реакции и автоматически включало 1 секундомер, который останавливался при окончании словесного ответа, показывая его длительность.

? При втором / Н-Н / типе связи мы получаем только один показатель - скорость реакции, а при втором / Н-С / типе связи - скорость наступления и длительность словесной реакции при трех формах раздражения.

Определение скорости и длительности ответа в контроле проводилось 3-хкратно, вычислялась средняя арифметическая величина показаний секундомера. Испытуемый принимал мепротан и через 90 минут снова определялись скорость и длительность реакции.

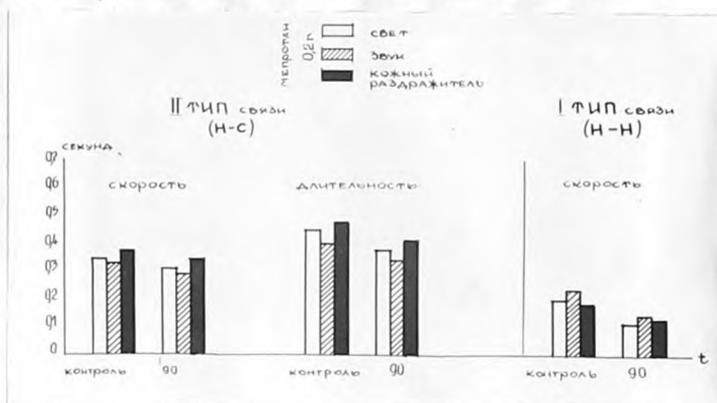
При проведении данных исследований, как и при изучении действия мепротана методикой мотосенсографии, соблюдались те же условия: испытуемый не знал о характере действия препарата, не выполнял физической работы и не принимал пищу между контрольным и повторным исследованиями.

### Результаты исследования

В этот раздел включено три серии исследований с дозами 0,2 г, 0,4г ,0,8г мепротана, проведенными на здоровых людях-добровольцах в возрасте от 18 до 34 лет по 10 человек с каждой дозой.

В первой серии исследований мы изучали действие мепротана в дозе 0,2г на прием. Для иллюстрации приводим одно наблюдение из этой серии /рисунок 59/.

На диаграмме по вертикали обозначено время скорости и длительности реакции в секундах , по горизонтали- время исследования в минутах. На последующих диаграммах этого раздела обозначения остаются такими же.



**Рисунок 59**

Изменение скорости и длительности реакции после приема 0,2г мепротана у испытуемого С.

У испытуемого С. после приема 0,2 г мепротана через 90 минут наступило незначительное уменьшение длительности и увеличение скорости реакции как при словесном, так

и двигательном ответе. Скорость реакции при словесном ответе /Н-С тип связи/ на световое раздражение увеличилась по сравнению с контролем на 0,04 секунды / 0,35 секунд в контроле и 0,31 секунды через 90 минут после приема мепротана/, на звуковое - 0,04 секунды /0,33 секунды в контроле и 0,29 секунд после приема мепротана/, на тактильное - 0,04 секунды / 0,38 секунды в контроле и 0,34 секунды через 90 минут после приема мепротана/.

Длительность ответа уменьшилась на 0,07 секунды /0,45 секунды в контроле и 0,38 секунды через 90 минут после приема мепротана/ при световом ,на 0,07 секунды /0,04 секунды в контроле и 0,33 секунды после мепротана/ при звуковом и на 0,06 секунды / 0,48 секунды в контроле и 0,42 секунды после приема мепротана/ при кожном раздражении.

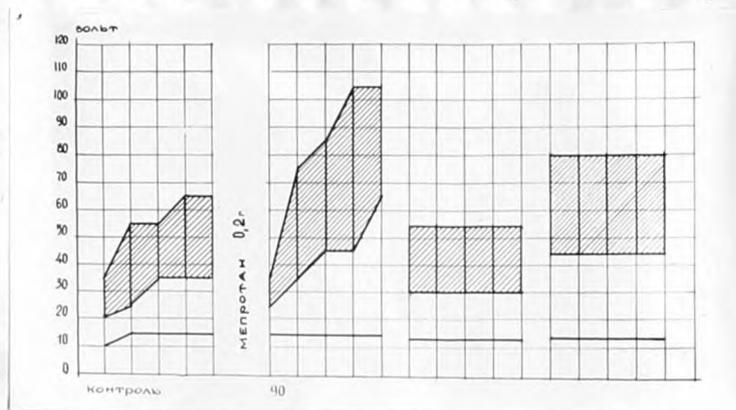
Скорость реакции при двигательном ответе/ Н-Н тип связи/ после приема мепротана увеличилась. Скрытый период на световое раздражение в контроле равняется 0,2 секунды, на звуковое- 0,23 секунды и на тактильное -0,18 секунд. Через 90 минут после приема мепротана имеется ускорение реакции при световом на 0,09 секунды, при звуковом- на 0,08 секунды и при кожном на 0,05 секунды.

Таким образом, у испытуемого С. после приема 0,2г мепротана- ускорение длительности ответа и скорости реакции наступило только в пределах от 0,04 до 0,09 секунды.

У некоторых испытуемых, в том числе и у данного испытуемого ,наряду с определением скорости и длительности ответа, одновременно проводилось определение сенсорных

порогов методикой мотосенсографии.

На рисунке 60 представлена сенсограмма испытуемого С.



**Рисунок 60.**  
Динамическая и нивелированная сенсограмма  
испытуемого С.

При контрольном определении сенсорных порогов отмечается адаптация на пороге боли и выносливости. После приема мепротана адаптационные явления еще больше повышаются. Так, в контроле адаптационная разница на пороге боли равна 15 вольтам, а после приема мепротана - 40 вольтам. Особенно значительно, в результате адаптационных явлений, повышается порог предела выносливости /в контроле адаптационная разница равна 30 вольтам, через 90 минут после приема мепротана - 70 вольтам/.

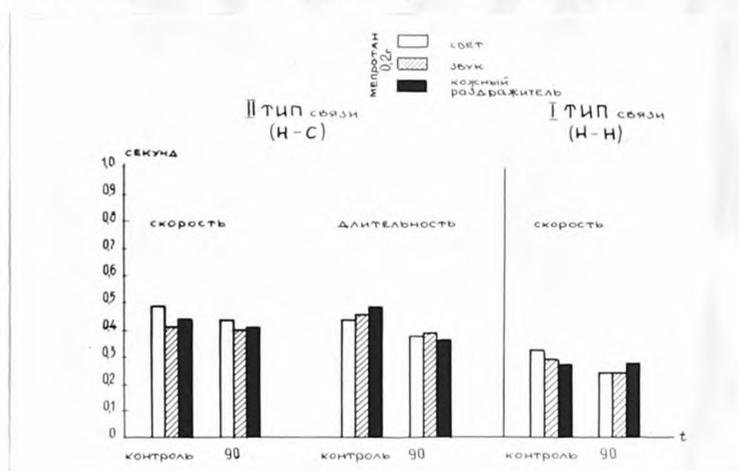
Тактильный порог после приема мепротана не изменился.

По нивелированным данным порог боли повышается на 13 вольт / 30 вольт в контроле и 43 вольта после приема мепротана/, порог выносливости - на 25 вольт / 55 вольт в контроле и 80 вольт после приема мепротана/. Интервал выносливости увеличивается на 22 вольта / 15 вольт в контроле и 37 вольт

после мепротана/.

Таким образом, мепротан в дозе 0,2г не вызвал подавления восприятия ощущения на световое, звуковое и кожное раздражение, но значительно повысил как порог боли, так и выносливости, увеличил интервал выносливости и адаптацию к боли.

Для количественного сравнения полученных результатов серии исследований с дозой мепротана 0,2г мы предлагаем средние данные 10 наблюдений/рисунок 61/.



**Рисунок 61**

Средние данные 10 исследований изменения скорости и длительности реакции после приема 0,2г мепротана.

При словесном ответе / Н-С тип связи/ скорость ответа увеличилась при световом раздражении на 0,06 секунды /0,49 секунд<sup>ы</sup> в контроле и 0,43 секунды через 90 минут после приема мепротана/, при звуковом - на 0,01 секунды /0,41 секунды в контроле и 0,4 секунды после приема мепротана/, при кожном - на 0,03 секунды /0,44 секунды в контроле и 0,41 секунды через 90 минут после приема мепротана/.

Длительность ответа уменьшилась после приема мепротана при световом раздражении на 0,05 секунды / 0,43 секунды в контроле и 0,38 секунды после приема мепротана/, при звуковом - на 0,07 секунды / 0,46 секунды в контроле и 0,39 секунды после приема мепротана/, при кожном - на 0,12 секунды / 0,48 секунды в контроле и 0,36 секунды после приема мепротана/.

При двигательном ответе /Н-Н тип связи/ скорость ответа при световом раздражении после приема 0,2 г мепротана увеличилась на 0,08 секунды / 0,32 секунды в контроле и 0,24 секунды после приема мепротана/, при звуковом - на 0,05 секунды / в контроле 0,29 секунды, после приема мепротана 0,24 секунды/, при кожном раздражении скорость реакции осталась без изменения - 0,27 секунды.

Таким образом, анализируя средние данные можно видеть, что после приема 0,2 г мепротана имеется тенденция к некоторому увеличению скорости и уменьшению длительности ответа при световом, звуковом и кожном/тактильном/ раздражениях.

Во второй серии исследований мы изучали изменение скорости и длительности реакции после приема 0,4 г мепротана. Мы не приводим результаты отдельных исследований, а ограничиваемся разбором только средних данных /рисунок 62/.

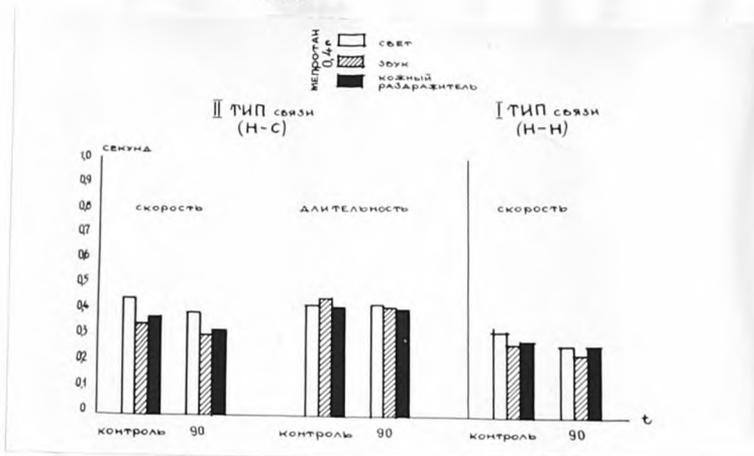


Рисунок № 62

Средние данные 10 исследований изменения скорости и длительности реакции после приема 0,4 мепротана.

При контрольном определении скорости реакции /Н-С тип связи/ скрытый период при световом раздражении равен 0,44 секунды, при звуковом - 0,36 секунды, при кожном - 0,38 секунды. Через 90 минут после приема 0,4г мепротана скрытый период реакции при световом раздражении - уменьшился на 0,04 секунды / 0,44 секунды в контроле и 0,4 секунды после приема мепротана/, при звуковом - на 0,5 секунды / 0,36 секунды, в контроле и 0,31 секунды после приема мепротана/, при кожном - на 0,05 секунды / 0,38 секунды в контроле и 0,33 секунды после приема мепротана/.

Длительность ответа при световом раздражении после приема мепротана остается без изменений / 0,43 секунды /. При звуковом раздражении она уменьшается на 0,03 секунды / 0,45 секунды в контроле и 0,42 секунды после приема мепротана/, при тактильном раздражении - на 0,01 секунды / 0,42 секунды в контроле и 0,41 секунды после приема мепротана/.

При двигательном ответе/ Н-Н тип связи/ скрытый период уменьшается на 0,05 секунды/ 0,32 секунды в контроле и 0,27 секунды после препарата/ при световом раздражении, на 0,04 секунды / 0,28 секунды при контрольном определении и 0,24 секунды после мепротана;/при звуковом на 0,03 секунды /0,29 секунд в контроле и 0,26 секунды через 90 минут после мепротана при кожном раздражении.

В данной серии исследований, как и в серии с дозой мепротана 0,2г, мы не получили четких изменений скорости и длительности реакции на световое, звуковое и тактильное раздражения. Можно лишь отметить незначительное увеличение скорости и уменьшение длительности ответа после приема 0,4 г мепротана.

В третьей серии исследований мы увеличили дозу мепротана до 0,8 г.

Для иллюстрации приводим исследование испытуемой П./рисунок 63/.

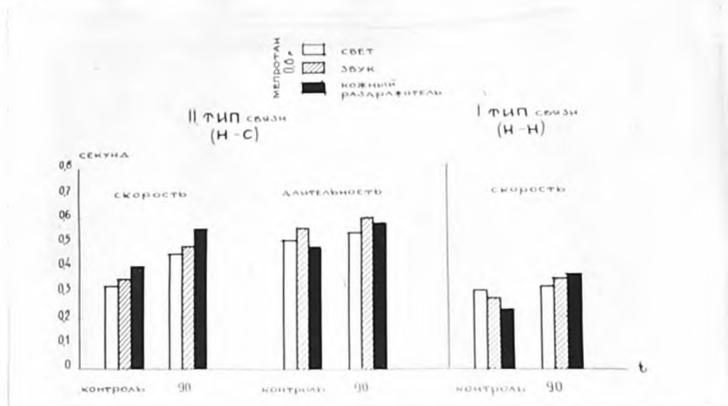


Рисунок 63

Изменение скорости и длительности реакции после приема 0,8 г мепротана у испытуемой П.

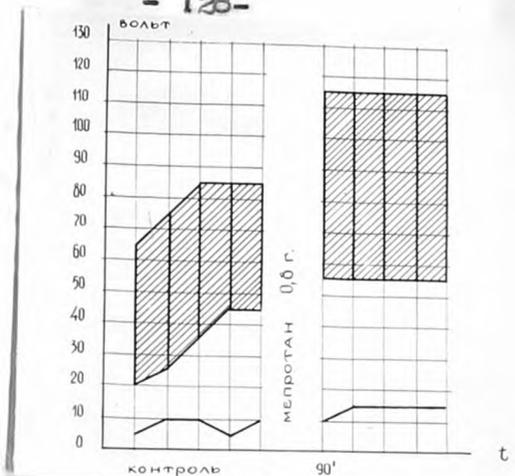
Скорость реакции при словесном ответе /Н-С тип связи / на световое раздражение замедляется на 0,13 секунды / 0,32 секунды в контроле и 0,45 секунды после приема мепротана /, на звуковое - 0,12 секунды / 0,35 секунды в контроле и 0,47 секунды после приема мепротана /, на тактильное - на 0,15 секунды / 0,4 секунды в контроле и 0,55 секунды через 90 минут после приема мепротана /.

Длительность ответа увеличивается при световом раздражении на 0,03 секунды / 0,5 секунды в контроле и 0,53 секунды после приема мепротана /, при звуковом - на 0,04 секунды / 0,55 секунды в контроле и 0,59 секунды после приема мепротана /, при тактильном - на 0,09 секунды / 0,47 секунды в контроле и 0,56 секунды после приема мепротана /.

При двигательном ответе / Н-Н тип связей / скрытый период на световое раздражение увеличивается на 0,01 секунды / 0,3 секунды в контроле и 0,31 секунды после приема мепротана /, при звуковом - на 0,07 секунды / 0,27 секунды в контроле и 0,34 секунды после приема мепротана /, при тактильном раздражении - на 0,13 секунды / 0,23 секунды в контроле и 0,36 секунды после приема мепротана /.

У испытуемой П. одновременно проводилось и сенсографическое исследование /рисунок 64/.

На сенсограмме при контрольном определении сенсорных порогов боль воспринимается рано, но достаточно хорошо переносится с хорошей адаптацией к болевым раздражениям как на пороге боли, так и на пороге выносливости.



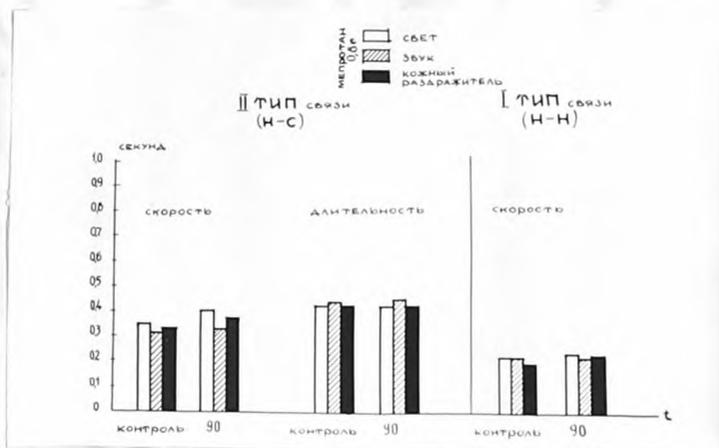
**Рисунок 64**

Динамическая сенсограмма испытуемой П.

После приема 0,8 г мепротана через 90 минут значительно повышается выносливость к болевому ощущению, меньше повышается порог боли. Тактильный порог практически не изменяется.

Таким образом, в данном исследовании при наличии отчетливого анальгетического действия мепротана, восприятие светового, звукового и тактильного раздражения изменяется мало.

Средние данные изменения скорости и длительности реакции серии исследований с 0,8 г мепротана представлены на рисунке 65.



**Рисунок 65**

Средние данные 10 исследований изменения скорости и длительности реакции после приема 0,8 г мепротана.

При словесном ответе/Н-С тип связи /замедление скорости реакции при световом раздражении равно 0,05 секунды/ 0,35 секунды в контроле и 0,4 секунды через 90 минут после приема мепротана/, при звуковом- 0,02 секунды /в контроле 0,31 секунды и 0,33 секунды после приема мепротана/, при кожном раздражении - 0,04 секунды/ в контроле 0,33 секунды и 0,37 секунды после приема мепротана/.

Длительность ответа при световом и кожном раздражении уменьшается на 0,01 секунды, а при звуковом- она увеличивается на эту же величину.

При двигательном ответе/Н-Н тип связи /скрытый период при звуковом раздражении не изменяется после приема 0,8 г мепротана / 0,21 секунды/, при световом -он увеличивается на 0,02 секунды/ 0,21 секунды в контроле и 0,23 секунды после приема мепротана/, при кожном-на 0,03 секунды/ 0,19 секунды в контроле и 0,22 секунды после приема мепротана/.

При исследовании этой дозы препарата мы также не наблюдали значительных изменений в показателях скорости и длительности реакции на три формы раздражения. Однако, в отличие от исследований предыдущих доз, мы получили незначительное удлинение скрытого периода реакции на световое, звуковое и кожное раздражение/в пределах от 0,1 до 0,15 секунды/.

Рассмотрев полученный материал по величине изменения скорости и длительности ответа после приема различных доз мепротана и не получив значительных колебаний в показателях, мы проанализировали действие мепротана по частоте случаев с ускорением или замедлением скорости и длительности ответа /таблица 8 /.

**Таблица 8**  
**Изменение скорости и длительности реакции после приема**  
**0,2 г, и 0,4 г и 0,8 г мепротана.**

Дозы и характер изменения реакций.	Н-Н/тип связи			/ Н- С/ тип связи						ИТОГ.	
	Скорость			Скорость			Длительность				
	свет	звук	к. раз.	свет	звук	к. раз.	свет	звук	к. раз.		
0,2 г мепротана	замедление.	2	2	5	3	5	3	2	1	2	25
	б/изменения	-	1	2	-	-	1	-	1	-	5
	ускорение	8	7	3	7	5	6	8	8	8	60
0,4 г мепротана	замедление	-	3	3	3	4	3	4	3	2	25
	б/изменения	1	-	1	-	-	1	-	1	-	4
	ускорение	9	7	6	7	6	6	6	6	6	61
0,8 г мепротана	замедление	5	6	8	9	6	7	4	5	6	56
	б/изменения	2	-	-	1	2	-	1	1	3	10
	ускорение	3	4	2	-	2	3	5	4	1	24
<b>ИТОГО:</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>270</b>

После приема 0,2 г мепротана при двигательном ответе /Н-Н тип связи/ в 8 случаях при световом, в 7 случаях при звуковом и в 3-х случаях при кожном раздражении наблюдалось увеличение скорости реакции.

При словесном ответе/ Н-С тип связи/ скорость реакции увеличилась после приема мепротана в 7 случаях при световом, в 5- при звуковом и в 6 случаях при кожном раздражении.

Длительность ответа ускорилась через 90 минут после приема 0,2 г мепротана в 8 случаях при всех 3-х формах раздражения.

Замедление скорости реакции при ответе ключом /Н-Н тип связи/ наблюдалось в 2-х случаях при световом и звуковом и в 5- при кожном раздражениях . При ответе словом /Н-С тип связи/ замедление скорости реакции было в 3-х случаях при световом и кожном раздражениях и в 5-ти случаях при звуковом.

Длительность ответа увеличилась только в 2-х случаях при световом и тактильном раздражениях и в 1- при звуковом раздражителе.

Результаты, полученные при исследовании мепротана в дозе 0,4 г практически не отличаются от исследований с дозой 0,2г мепротана. Также, как и в предыдущей серии исследований, в большинстве случаев мы получили увеличение скорости и уменьшение длительности ответа.

Так, при двигательном ответе/Н-Н тип связи/ в 9-ти исследованиях ,при световом, в 7- при звуковом и в6-ти при кожном раздражении наблюдалось увеличение скорости реакции .

При словесном ответе/ Н-С тип связи/ после приема 0,4 г мепротана увеличение скорости реакции зарегистрировано в 6 случаях при звуковом и кожном и в 7 случаях при световом раздражителе.

Длительность ответа уменьшилась в 6 случаях при световом и звуковом, в 8-ми случаях при кожном раздражителе.

Уменьшение скорости реакции при ответе ключом/Н-Н тип связи/ наблюдалось в 3-х исследованиях при звуковом и кожном раздражении, а при ответе словом/ Н-С тип связи/- в 3-х случаях при световом и кожном раздражении и в 4 случаях при звуковом раздражении.

Увеличение длительности ответа наступило в 4-х случаях при световом, в 3-х при звуковом и в 2-х при кожном раздражениях.

Таким образом, при исследовании 0,2 г и 0,4 г мепротана в большинстве случаев / 60- 61/ мы получили при первом / Н-Н /и втором Н-С/ типах связей увеличение скорости и уменьшение длительности ответа на различные формы раздражения. Замедление скорости и увеличение длительности ответа наблюдалось в 25 исследованиях.

При исследовании 0,8 г мепротана в отличие от предыдущих серий наблюдалось в большинстве случаев замедление скорости. Так, при ответе ключом /Н-Н тип связи/ замедление скорости реакции при световом раздражении наблюдалось в 5, при звуковом - в 6 и при кожном раздражении в 8 исследованиях. Длительность ответа изменилась мало.

При ответе словом/ Н-С тип связи/ замедление скорости реакции наблюдалось в 9 при световом, в 6- при звуковом и в 7 случаях при кожном/ тактильном/ раздражителе.

Длительность ответа после приема 0,8 г мепротана увеличилась в 4 -при световом , в 5- при звуковом и в 5 случаях при кожном раздражениях.

Увеличение скорости реакции при двигательном ответе/ Н-Н типа связи/ наступило при световом раздражении в 3-х , при звуковом в 4-х , при кожном- в 2-х случаях.

Увеличение скорости реакции при словесном ответе / Н-С тип связи/ наступило только в двух исследованиях при звуковом и в трех- при кожном раздражениях. При световом раздражении ни в одном исследовании увеличения скорости реакции не наблюдалось.

Уменьшение длительности ответа наступило при световом раздражении в 5 , при звуковом - в 4 и при кожном раздражении в 1 исследовании.

Как видно из результатов этой серии, мепротан в дозе 0,8 г в большинстве исследований / 56 / замедлил скорость реакции и длительность ответа при трех формах раздражения. Увеличение скорости реакции и укорочение длительности ответа было отмечено в меньшем количестве исследований/24 /.

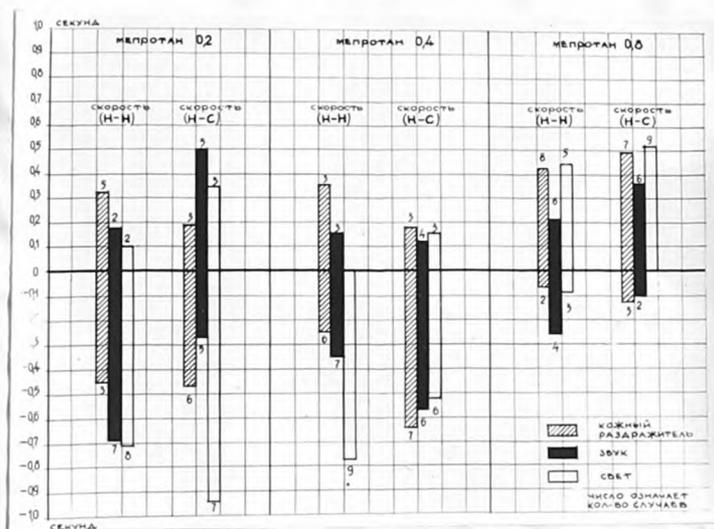
#### Анализ полученного материала.

При проведении исследований действия мепротана в дозах 0,2 , 0,4 и 0,8 г на скорость и длительность

реакции мы не получили значительных изменений восприятия светового, звукового и тактильного раздражений.

Для характеристики действия мепротана мы дополнительно сопоставили между собой частоту случаев с ускорением или замедлением скорости и длительности реакции с абсолютными цифрами разницы показателей контроля и эффекта.

На диаграмме/рисунок 66/ выше нулевой линии мы отметили разницу эффекта и контроля в секундах из всех исследований с замедлением скорости реакции, а ниже нулевой линии — разницу контроля и эффекта из всех исследований с увеличением скорости ответа.



**Рисунок 66**

Характер изменения скорости ответов после приема 0,2г, 0,4 г и 0,8 г мепротана.

На рисунке цифры на столбиках выше нулевой линии показывают число исследований с замедлением реакции, а ниже — с ускорением реакции при различных формах раздражения.

Эти цифры совпадают с цифрами таблицы 8.

Как следует из диаграммы увеличение скорости реакции после приема 0,2 г мепротана при двигательном / Н-Н тип связи/ и словесном / Н-С тип связи/ наблюдалось в большинстве исследований и на большую величину. Исключение составляет изменение скорости реакции на кожное раздражение, при ответе ключом / Н-Н тип связи/, где скорость реакции уменьшилась в 5, а увеличилась только в 3-х случаях. Однако, абсолютная величина разницы эффекта и контроля из 3-х исследований с ускорением составляет 0,46 секунды, а из 5-ти исследований с замедлением скорости - только 0,32 секунды.

При словесном ответе / Н-С тип связи/, за исключением звукового раздражителя, скорость реакции увеличивается в большинстве исследований и на большую величину.

Мепротан в дозе 0,4 г вызывает также увеличение скорости реакции на раздражитель, но в абсолютных цифрах разницы контроля и эффекта выражена меньше, чем после приема 0,2 г мепротана.

Характер изменения скорости реакции при двигательном / Н-Н тип связи/ и словесном / Н-С тип связи/ после приема 0,8 г мепротана отличается от предыдущих доз.

После приема 0,8 г мепротана в большинстве исследований разница эффекта и контроля дает замедление скорости ответа. Так, при двигательном ответе / Н-Н тип связи/ на кожное раздражение в 8 исследованиях из 10 наблюдалось замедле-

ление скорости ответа и только в 2-х случаях реакция была ускорена.

А при словесном ответе/Н-С тип связи/ на световое раздражение в 9 исследованиях зарегистрировано замедленное скорости реакции и только в одном случае реакция остались без изменения.

Такую же закономерность повторяет характер изменения длительности ответа. /рисунок 67/

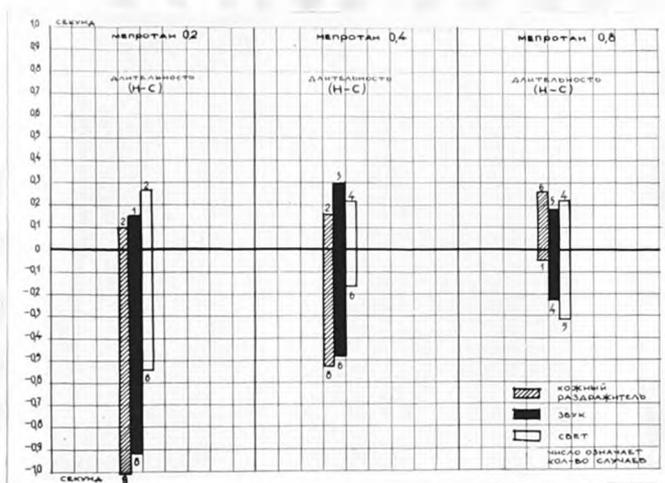


Рисунок 67

Характер изменения длительности ответа после приема 0,2 г, 0,4 г и 0,8 г мепротана.

После приема 0,2 г мепротана в большинстве исследований / 8 / наступило уменьшение длительности ответа при трех формах раздражения.

Мепротан в дозе 0,4 г в большинстве исследований вызвал уменьшение длительности ответа. Но разница контроля и эффекта в исследованиях с уменьшением длительности ответа выражена меньше, чем после приема 0,2г мепротана.

После приема 0,8 г мепротана большой разницы в длительности ответа между эффектом и контролем не наблюдается за исключением кожного раздражителя.

Анализируя полученные данные можно видеть, что функция зрительного, слухового и тактильного анализаторов под действием мепротана меняется незначительно.

При малых дозах /0,2 г и 0,4г/ наступает даже некоторое улучшение восприятия звука, света и тактильного раздражения.

Увеличение дозы мепротана до 0,8 г вызывает, хотя и незначительное, замедление скорости восприятия. Мы считаем, что мепротан в дозах 0,2 и 0,4 г возможно применять в амбулаторной практике, так как он не оказывает отрицательного влияния на функцию анализаторов. Возможность назначения мепротана в дозе 0,8 г без прерывания трудовой деятельности мы берем под сомнение.

ГЛАВА П Я Т А Я

КЛИНИКО - ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕПРОТАНА/ АНДАКСИНА /

ПРИ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ К ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ.

При исследовании новых фармакологических средств большое значение придается клинико-фармакологическому исследованию. Только это исследование дает право сделать окончательное заключение о практической пригодности и ценности любого препарата и тактике применения его в клинике.

Известно, что у больных людей действие лекарственных веществ в ряде случаев проявляется иначе, чем у здоровых. Поэтому изучение действия препарата фармакологическими методами в клинических условиях составляет основу клинико-фармакологического изучения.

Клиническая фармакология должна быть неразрывно связана с экспериментальной, сравнительной фармакологией с одной стороны и клиникой - с другой.

Для окончательного вывода о ценности препарата необходимо сопоставлять как фармакологические, так и клинические показатели с субъективной и объективной характеристикой.

Исходя из литературных данных о применении мепротана/ мепробамата/ в хирургической практике как атарактика, а также из результатов, полученных на животных и в исследованиях на здоровых людях-добровольцах /М.П.Вихриева, 1960, 1961, 1962/, показывающих наличие анальгетической активности препарата, мы решили исследовать его

клинико-фармакологически в хирургической практике в процессе подготовки больных к оперативным вмешательствам, особенно у больных с повышенной нервной возбудимостью, испытывающих значительный страх перед предстоящей операцией.

Хорошо известно, что все больные в ожидании операции испытывают некоторый страх за свою жизнь, боятся как боли во время операции, так и неблагоприятного ее исхода. Влияние операции проявляется значительно раньше её фактического выполнения и чем ближе операция, тем сильнее вызываемые ею отрицательные эмоции. Представление о боли и ожидание её во время операции во многих случаях вызывает у больных соматические изменения больше, чем непосредственно от болевого чувства. Это состояние усугубляется еще переживаниями, связанными с предстоящим удалением того или иного органа, с нарушением функции организма. Все это приводит к психической травме, вызывает отрицательные эмоции с последующими сдвигами в функциональном состоянии организма.

Глубина и тяжесть эмоциональных переживаний во многом зависит от особенностей высшей нервной деятельности, от отношения больного к боли. Поэтому определение в предоперационном периоде типа отношения к боли для дальнейшей тактики анестезиолога имеет большое практическое значение.

У больных с повышенной эмоциональной возбудимостью и неустойчивой психикой, психическая сфера должна быть перестроена фармакологическими средствами.

Предоперационную подготовку приходится рассматривать как период профилактики всевозможных осложнений во время операции. Одной из задач врача в предоперационном периоде является корректирование типа отношения к боли и снятие страха перед операцией.

Медикаментозная подготовка больных преследует задачу максимально щадить психику больного и предупреждать резкие нарушения физиологических функций организма.

До настоящего времени фармакологическая подготовка к обезболиванию в хирургии осуществлялась в основном применением анальгетиков. Морфин, обладая болеутоляющими свойствами, способностью ослаблять эмоциональную напряженность перед операцией, долгие годы оставался основным средством премедикации. Однако его побочные свойства / угнетение дыхательного центра, возбуждающее действие на центры блуждающего нерва и другие / значительно ограничивают его применение. Синтетические заменители морфина / лидол, промедол, изопромедол, фенадон /, обладая анальгезирующими свойствами и более слабым побочным действием, не создают у больного благоприятного эмоционального тона.

Применение нейроплегических средств для премедикации ограничено строгими показаниями.

Все эти пути, естественно, в какой-то степени решают вопрос о подавлении болевого чувства и эмоции страха в процессе оперативного вмешательства.

В последние годы, стремясь сочетать в комплексе фармакологической подготовки перед хирургическим вмешательством

обезболивающий эффект с устранением чувства страха, в хирургии стали применять транквилизаторы. Эти вещества смягчают силу отрицательных эмоций, избирательно действуя на центральную нервную систему, ослабляют вредные последствия эмоционального напряжения у больных как при подготовке к операции, так и при ее проведении.

Наряду с фармакологическими исследованиями на животных и здоровых людях-добровольцах, изложенными в предыдущих главах, нами было проведено клинико-фармакологическое исследование мепротана.

Специальных клинико-фармакологических работ с объективной оценкой влияния данного препарата на человеческий организм в доступной нам литературе мы не нашли.

В отечественной литературе появились отдельные сообщения /Н.Г.Рославлев, 1961 ; М.Н.Молоденков с соавторами, 1961/ о применении мепротана /андаксина/ в хирургической практике для премедикации. Клинические работы носят чисто описательный характер. Только в сообщении М.Н.Молоденкова с соавторами для проверки клинической эффективности применяемой андаксиновой премедикации учитывался, кроме субъективной оценки транквилизаторов, объективный критерий- изменение офтальмотонуса, гемодинамики и внешнего дыхания.

При исследовании мепротана /андаксина/ в клинических условиях при подготовке больных к операции мы пытались решить следующие задачи:

1/ Исследовать действие мепротана на пороги болевой чувствительности у больных.

2. Выяснить в каком соотношении находятся субъективная характеристика /транквилизирующее действие/ с объективным эффектом /изменение порогов чувствительности /получаемые в клинических условиях.

Изучение действия мепротана проводилось в клиниках госпитальной хирургии лечебного факультета /заведующий заслуженный деятель науки, член -корреспондент А.М.Н. СССР профессор А.Т. Лидский/ и общей хирургии/заведующий профессор М.И.Сахаров/.

#### Методика исследования

При проведении исследования действия мепротана мы учитывали как субъективные, так и объективные показатели: общее поведение больных, характер и продолжительность сна, изменение частоты пульса и артериального давления. Одновременно мы получали сенсограммы больных с учетом изменения порогов чувствительности и выносливости к боли в дни подготовки мепротаном к операции и на операционном столе.

При выборе больных для подготовки мепротаном/андаксином /мы брали тех больных, которым операция должна была производиться под местной анестезией по А.В.Вишневскому. Это давало нам возможность проследить действие андаксина не только в дни подготовки, но и на операционном столе непосредственно во время оперативного вмешательства.

Наши исследования построены по принципу подконтрольной анальгезии/ А.К Сангайо/. Готовившиеся к оперативному

вмешательству больные заранее обследовались сенсографически. В зависимости от состояния порога боли, порога предела выносливости и интервала выносливости У них устанавливался тип отношения к боли.

Наиболее неблагоприятный первый тип отношения к боли /низкий порог боли и выносливости/ нуждается или в обязательной перестройке болевой чувствительности в предоперационном периоде как путем повышения порога боли и выносливости, так и увеличения интервала выносливости, или в проведении оперативного вмешательства под наркозом во избежание тягостных реакций на операционном столе / даже при незначительном болевом раздражении/.

При втором типе /низкий порог боли и большой интервал выносливости/ необходимо в первую очередь повысить порог боли перед операцией анальгетическими средствами или премедикационной перестройкой этого типа.

Третий тип отношения к боли / высокий порог и малый интервал выносливости/ нуждается в медикаментозном повышении выносливости к болевому раздражению.

При четвертом типе отношения к боли, когда болевое чувство воспринимается поздно и хорошо переносится, операция может проводиться под местной анестезией без назначения анальгетиков / если это допустимо по характеру оперативного вмешательства/.

В клинических условиях мы пользовались вариантом мотосенсографии, принятом на кафедре фармакологии нашего института для клинико-фармакологических исследований,

в котором отсутствовала система регистрации моторной реакции на болевое раздражение.

Источником раздражения служил аппарат для электрической стимуляции мышц - АСМ-2 с дополнительным делителем напряжения /рисунок 68/.

Рисунок 68  
Схема установки.

Ритмичность раздражений обеспечивалась модуляциями прибора с ритмом 12 стимулов в минуту. Ступенчатое нарастание силы раздражения производилось делителем напряжения от 0 с повышением по 5 вольт /в амплитудном значении фарадического тока/ до тактильного порога, а в дальнейшем по 10 вольт .

Раздражение наносилось через электроды, фиксированные резиновыми кольцами на 2-3 палец правой руки пациента. Выдерживались обычные условия методики сенсографии.

Пациент сигнализировал о появлении тактильного чувства , чувства боли и о желании прекратить дальнейшее

нарастание раздражения нажатием кнопки прерывателя, который включал электрическую лампочку. Особое значение для методики имеет прекращение раздражения по указанию самого больного, исключая какие либо элементы травмирования пациента/ подробно смотри описание методики метосенсографии стр.90 /.

#### Порядок исследования.

Контрольное определение сенсорных порогов проводилось пятикратно с промежутками в пять минут обычно в утренние часы. В отдельных случаях, при очень плохой выносливости к боли, определение порогов проводилось только трехкратно. После определения порогов чувствительности пациент принимал внутрь андаксин в дозе 0,4 г или 0,6 г. Повторное определение сенсорных порогов мы проводили через 90 минут после приема андаксина, так как ранее на здоровых людях и животных мы установили, что именно через этот промежуток времени препарат оказывает максимальное действие.

При курсовом применении андаксина назначение его проводилось следующим образом: в первый и последующие дни больные принимали андаксин по 0,4 г утром и днем и 0,6 г андаксина на ночь за 30-45 минут до сна. В день операции андаксин назначался в дозе 0,6 г за 1,5-2 часа до операции и 0,4 г непосредственно перед входом в операционную.

Ежедневно утром до приема андаксина и через 90 минут после первого приема проводилось сенсографическое исследование.

На основании определения порогов чувствительности ежедневно вычерчивалась сенсограмма и принималось решение о дальнейшем проведении премедикации.

### Результаты исследования.

В данной главе изложены наблюдения, проведенные на 75 больных. Премедикация проводилась, начиная с однократной дачи андаксина в день операции до курса с трехкратным назначением в зависимости от клинических и сенсографических данных.

Длительный курс премедикации мы проводили у больных с низкими сенсорными порогоми и выраженными явлениями тревоги и страха перед оперативным вмешательством.

Распределение больных по диагнозам, характеру оперативного вмешательства и количеству дней премедикации представлено в таблице 9.

Большинство больных, которым проводилась премедикация, оперировались по поводу тиреотоксического или узлового зоба с явлениями тиреотоксикоза, так как при этом заболевании наиболее часто наблюдаются нарушения в эмоциональной сфере: чувство тревоги, возбудимость, раздражительность.

#### 1 группа больных

у 10 больных мы назначали андаксин в дозе 0,6 г в день операции за 1,5 -2 часа до оперативного вмешательства и повторно 0,4 г перед входом в операционную.

Таблица 9.

Д и а г н о з.	Характер оперативного вмешательства	Число дней премедикации						Без пре- ме- дика- ции	Коли- чест- во наблю- дени
		1 день	2 дня	3 дня	4 дня	5 дней	7 дней		
Зоб тиреотоксический.	струмаэтомия	2	-	7	3	6	2	1	21
Зоб эндемический и узловой.	струмаэтомия	4	2	8	2	1	-	2	19
Рак желудка.	6 резекций 2 лапаротомии	-	-	-	1	4	1	2	8
Язвенная болезнь желудка.	резекция	2	1	2	3	-	-	4	12
Рак молочной железы.	радикальная мастэтомия.	-	-	3	1	-	-	-	4
Прочие.		2	3	5	-	-	-	1	11
ВСЕГО:		10	6	25	10	11	3	10	75

В этой группе выполнены следующие операции: струмэктомия у 6-ти больных, аппендектомия у 1 больного, трахеотомия у 1 больного, резекция желудка у 2-х больных.

Больные были в возрасте от 30 до 64 лет. У всех больных после первого приема андаксина наступило успокоение, большинство отмечало отсутствие страха перед операцией, что позволяло хирургу спокойно проводить операцию под местной анестезией и находиться в хорошем контакте с больными.

У некоторых больных наблюдалось состояние легкой эйфории. Изменений гемодинамики ни в одном случае мы не наблюдали.

Объективным критерием оценки действия андаксина служило сенсографическое исследование до приема и через 90 минут после первого назначения андаксина.

У девяти больных из 10 наблюдалось повышение порога боли через 90 минут после приема 0,6 андаксина от 4 до 40 вольт, порога выносливости - от 10 до 64 вольт. Только в одном случае получено снижение порога боли и выносливости на 12 вольт.

Тактильная чувствительность во всех исследованиях практически не изменилась, в отдельных случаях тактильный порог повышался на 2-5 вольт.

По характеру изменения порогов чувствительности после приема андаксина все полученные сенсограммы мы можем подразделить на 3 группы.

1. В четырех исследованиях мы наблюдали после приема андаксина повышение адаптационных явлений. В качестве примера приводим выписку из истории болезни и сенсограмму.

Больная К-ва, 64 лет. История болезни № 351/ Клиника общей хирургии/. Диагноз: правосторонний узловый зоб с явлениями тиреотоксикоза.

Больная направлена на оперативное лечение в результате малой эффективности консервативной терапии.

Больная эмоционально лабильна, часто плачет, раздражительна, вспыльчива. Ночью спит плохо, испытывает страх перед операцией. Неоднократно подходила к лечащему врачу с просьбой отменить операцию.

В день операции/ 13.П.61г./ за 1,5 часа у больной проведено сенсографическое исследование и назначено 0,6 г андаксина. Во время контрольного определения порогов- напряжена, взволнована, плачет. Через 45- 60 минут больная успокоилась. В предоперационной комнате проведено через 90 минут повторное определение сенсорных порогов. В операционную вошла спокойно. В спокойной обстановке больной произведена струмэктомия. Послеоперационное течение хорошее.

На рисунке 69 приводим динамическую и нивелированную сенсограмму больной К-ой.

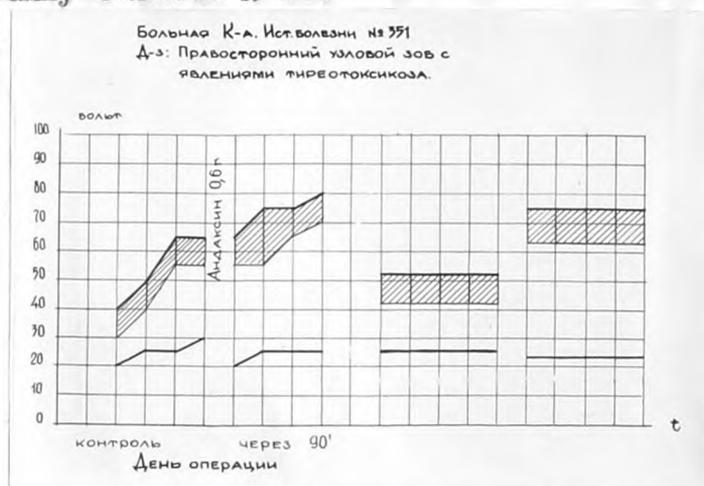


Рисунок 69

Динамическая и нивелированная сенсограмма больной К-ой.

При контрольном определении сенсорных порогов имеется адаптация к боли. Через 90 минут после приема 0,6 г андаксина порог боли в среднем повышается на 21 вольт / 42 вольта в контроле и 63 вольта после приема андаксина / , порог предела выносливости - на 23 вольта / 52 вольта в контроле и 75 вольт после приема 0,6 андаксина /.

Интервал выносливости увеличивается на 2 вольта / 10 вольт при контрольном замере и 12 вольт через 90 минут после приема андаксина / . Тактильный порог под действием андаксина не изменяется .

В данном исследовании порог боли и выносливости после приема андаксина вначале исследования остаются на тех же цифрах , но при динамическом исследовании сенсорных порогов значительно повышаются адаптационные явления к болевым раздражениям , без увеличения интервала выносливости.

Общее успокоение больной, наступившее после приема андаксина, сопровождается повышением адаптации к боли.

Со стороны сердечно-сосудистой системы мы не наблюдали больших изменений, артериальное давление оставалось на прежних цифрах , отмечалось только урежение пульса на 4-6 ударов в минуту.

2. В 3-х исследованиях из 10 при определении сенсорных порогов в контроле были получены суммационные явления. Прием 0,6 г андаксина изменил характер отношения больных к боли.

Приводим одно из этих наблюдений :

Больная Ш-а, 35 лет. История болезни № 378.

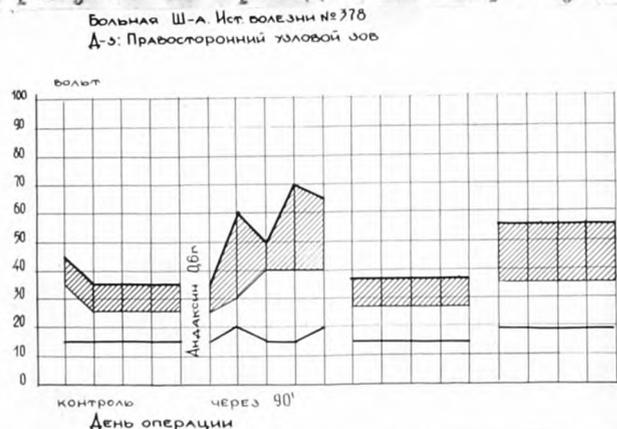
/Клиника общей хирургии/. Диагноз: правосторонний узловой зоб с явлениями тиреотоксикоза.

При сообщении накануне / 16/II.61 г./ о предстоящей операции плачет, ночью сна плохо. Утром 17/II.61 года - день операции - больная взволнована, плачет.

За 1,5 часа до операции у больной определены сенсорные пороги. Во время исследования порогов чувствительности у больной выраженный тремор пальцев рук, гипергидроз ладоней. Ответы отрывисты. Артериальное давление 140/85, пульс 99 ударов в минуту. Больной назначен андаксин в дозе 0,6 г. Через 45-65 минут больная успокоилась, в палате активно беседует с больными. Перед повторным исследованием порогов чувствительности / 90 минут/ артериальное давление 120/80 мм ртутного столба, пульс 80 ударов в минуту, исчез тремор пальцев.

Во время операции - струмаэтомии поведение спокойное. Послеоперационное течение без осложнений.

На рисунке 70 приводим сенсограмму больной Ш-й



**Рисунок 70**

Динамическая и нивелированная сенсограмма больной Ш-й.

При определении порогов чувствительности в контроле мы имеем явления суммации болевых раздражений. После приема 0,6 г андаксина изменился характер реакции на боль. Изменение порога боли в среднем незначительное / 8 вольт / по сравнению с изменением порога предела выносливости / 19 вольт / и увеличением интервала выносливости / 11 вольт /.

В данном исследовании интересным является изменение характера отношения к боли при последовательном нанесении болевых раздражений. Суммационная кривая порогов чувствительности перешла в адаптационную, значительно повысилась выносливость к боли.

3. В 3-х исследованиях с высокими сенсорными порогом в контроле мы не наблюдали после приема андаксина увеличения интервала выносливости при повышении порога боли и порога выносливости, т.е. андаксин в этих случаях вызвал только пассивную анальгезию.

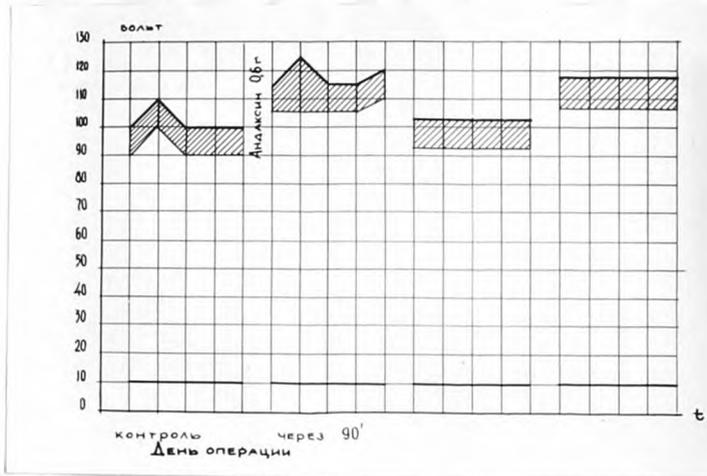
Иллюстрируем это положение следующим наблюдением.

Больной Т-ко, 35 лет. История болезни № 2090 / Клиника госпитальной хирургии лечебного факультета /.

Диагноз: абсцесс правого легкого. Назначен на первый этап операции - трахеотомию.

Утром в день операции больной внешне уравновешен. Перед определением сенсорных порогов отмечается небольшой подъем артериального давления и учащение пульса / АД - 130/85 мм давления ртутного столба, пульс равен 85 ударам в минуту /, гипергидроз ладоней. Назначен андаксин в дозе 0,6 г.

Через 90 минут после приема 0,6 г андаксина артериальное давление = 120/80 мм давления ртутного столба, пульс 68 ударов в минуту, повышаются сенсорные пороги /Рисунок 71/. В операционной поведении спокойное.



**Рисунок 71**

Динамическая и нивелированная сенсограмма больного Т-ко.

У больного Т-ко боль воспринимается поздно. После приема 0,6 г андаксина болевой порог в среднем повышается на 14 вольт /92 вольт в контроле и 106 вольт через 90 минут после приема 0,6 г андаксина/, порог предела выносливости — на 16 вольт /102 вольт в контроле и 118 вольт после приема андаксина/.

Изменение порогов чувствительности в данном исследовании наступило по типу пассивной анальгезии, без увеличения интервала выносливости.

Суммируя средние изменение порогов боли, выносливости и тактильной чувствительности из 10 исследований /см. рисунок 72/, можно видеть, что порог боли в среднем

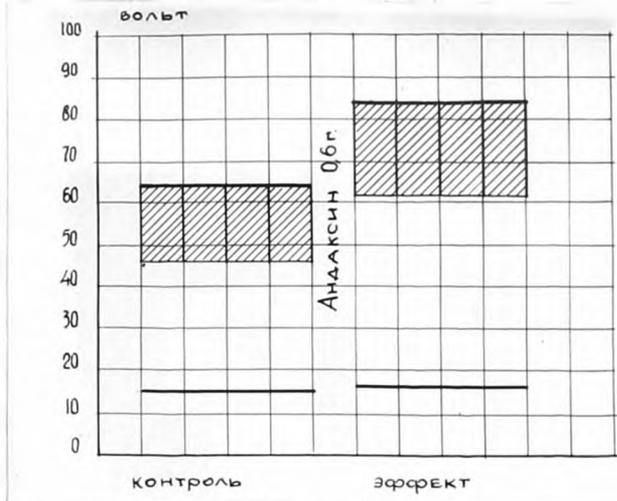


Рисунок 72

Средние нивелированные данные из 10 исследований после приема 0,6 г андаксина.

повышается на 15 вольт / 46 вольт в контроле и 61 вольт после приема андаксина/, порог выносливости - на 19 вольт /64 вольт в контроле и 83 вольт через 90 минут после приема 0,6 г андаксина/, а интервал выносливости увеличивается на 4 вольт / 18 вольт при контрольном определении порогов и 22 вольт после приема андаксина/.

### 2 группа больных

У группы больных / 6 человек/ премедикация проводилась накануне и в день операции.

У всех больных после первых приемов андаксина отмечалось общее успокоение, хороший сон перед операцией и спокойное поведение на операционном столе.

Наряду с хорошим седативным действием в 3-х исследованиях мы получили повышение как порога боли, так и выносливости, повышение адаптационных явлений, в 2-х исследова-

ниях пороги изменились мало, а в 1-ом случае, где пороги в контроле были высокими, повышение сенсорных порогов было только на 3-5 вольт.

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни и сенсограмму больной Ч-ой.

Больная Ч-ва, 52 лет .История болезни № 147 /клиника общей хирургии/. Диагноз: узловый зоб III степени с явлениями тиреотоксикоза.

Больная боится предстоящей операции, спит ночью плохо даже после приема снотворных.

29/1-61 г. утром проведено сенсографическое исследование. До определения сенсорных порогов выраженный тремор пальцев рук, артериальное давление равно 140/85 мм давления ртутного столба, пульс 90 ударов в одну минуту. После первого приема 0,4г андаксина больная успокоилась, при определении сенсорных порогов артериальное давление = 125/80 мм давления ртутного столба, пульс 80 ударов в минуту.

29/1-61года больная продолжала принимать андаксин по 0,4г утром, днем и 0,6 г за 30 минут до сна.Ночью спала хорошо.

30/1-61г. за 1,5 часа до операции при определении сенсорных порогов больная значительно спокойнее, интересуется предстоящей операцией. Артериальное давление 125/80 мм давления ртутного столба,пульс 66 ударов в минуту, мало выраженный тремор пальцев рук. На операционном столе и во время операции спокойна, пульс 62 удара в минуту.

Произведена струмактомия.После операционное течение без осложнений.

На рисунке 73 приводим динамическую сенсограмму этой больной.

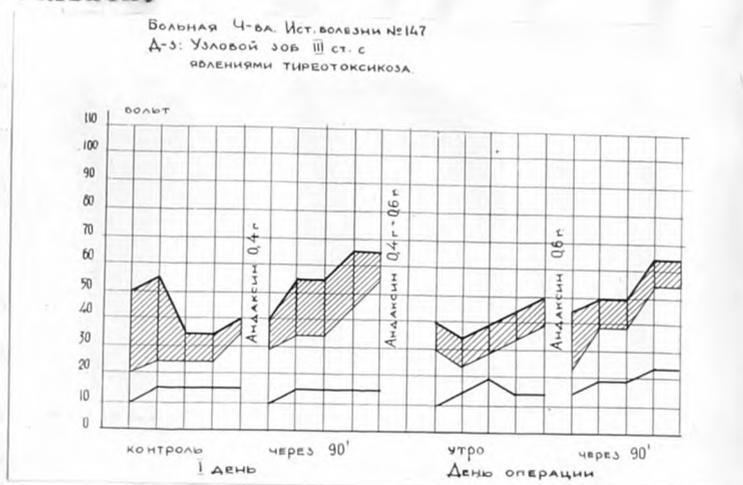


Рисунок 73  
Динамическая сенсограмма больной Ч.-ой.

При определении порогов чувствительности в контроле порог боли низкий, порог выносливости колеблется от 55 до 35 вольт имеют место явления суммации болевых раздражений. Через 90 минут после приема 0,4 г андаксина при первом замере как порог боли / 30 вольт/, так и порог предела выносливости / 40 вольт/ остаются практически без изменений, а при динамическом определении отношения к боли порог боли повышается до 55 вольт, порог выносливости до 65 вольт, то есть значительно повышается адаптация к боли.

На второй день премедикации /30.1.61г./ при утреннем замере порог боли и выносливости снизились. Сравнивая динамическую сенсограмму контрольных порогов / 1 день/, где при небольшом подъеме порога выносливости следует резкое снижение, с утренней динамической сенсограммой / 2 день,

когда после небольшого снижения порогов имеется значительное повышение как порога боли, так и выносливости, можно видеть, что андаксин снимает явления суммации и повышает адаптационные явления.

Однодневная премедикация андаксином /29/1-61г./, давая субъективное успокоение больной, мало повышает пороги боли, но значительно повышает адаптацию к боли. Так, на второй день премедикации после приема 0,6 г андаксина, адаптационная разница на пороге боли составляет 30 вольт / 25 вольт при первом замере и 55 вольт при 2-х последних замерах порога боли/, на пороге предела выносливости 20 вольт /45 вольт при первом замере и 65 вольт при 2-х последних замерах/.

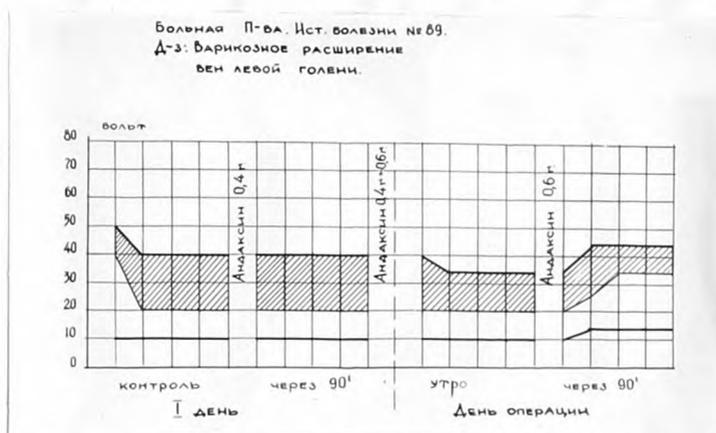
Приводим одно наблюдение, где пороги после приема андаксина остались без изменения.

Больная П-ва, 29 лет. История болезни № 89 /клиника общей хирургии/. Диагноз: варикозное расширение вен левой голени.

Больная очень взволнована предстоящей операцией, плохо спит по ночам.

8/1-61г. назначена премедикация андаксином. После первого приема 0,4 г андаксина через 10-15 минут у больной отмечалась легкая эйфория. Больная с улыбкой на лице спрашивает: "Когда меня будут оперировать?" Накануне операции спала хорошо. На операционном столе 9/1-61 год поведение спокойное.

Ниже /рисунок 74/ приводим динамическую сенсограмму больной П-ой.



**Рисунок 74.**  
Динамическая сенсограмма больной П-ой.

При контрольном определении сенсорных порогов наступают явления суммации. Прием 0,4 г андаксина не изменил ни порога боли, ни выносливости. В день операции 9/1-61г. утром на пороге выносливости явления суммации к болевым раздражениям, а после приема 0,6 г андаксина через 90 минут отчетливая адаптация к боли / адаптационная разница на пороге боли равна 15 вольтам, на пороге выносливости — 10 вольтам/.

В данном исследовании наряду с хорошим транквилизирующим действием андаксина не наступило перестройки типа отношения к боли. Вероятно, для значительной перестройки типа отношения к боли, необходима более длительная премедикация, так как уже при последнем определении сенсорных порогов наступила адаптация к боли.

Учитывая хорошее успокаивающее действие у больной и несложность оперативного вмешательства, а также переход от явлений суммации к явлениям адаптации, мы не продолжили у данной больной премедикацию андаксином.

Мы не приводим других наблюдений этой группы, так как они повторяют те же закономерности.

### 3-я группа больных.

У данной группы больных /25 человек / премедикацию начинали проводить за два дня до операции и в день операции.

У группы в 11 человек определение сенсорных порогов проводилось только в дни премедикации и в день операции.

Из них по характеру изменения сенсорных порогов после приема андаксина в 5 исследованиях мы получили повышение адаптационных явлений, в 3-х случаях - переход от явлений суммации к явлениям адаптации, а в 3-х наблюдался пассивный тип реакции.

Приводим выписку из истории болезни и сенсограмму больной С-ой.

Больная С-а, 37 лет. История болезни № 3270/ клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/. Диагноз: рецидивирующий тиреотоксический зоб.

Больная плаксива, раздражительна, ночами спит плохо, боится операции.

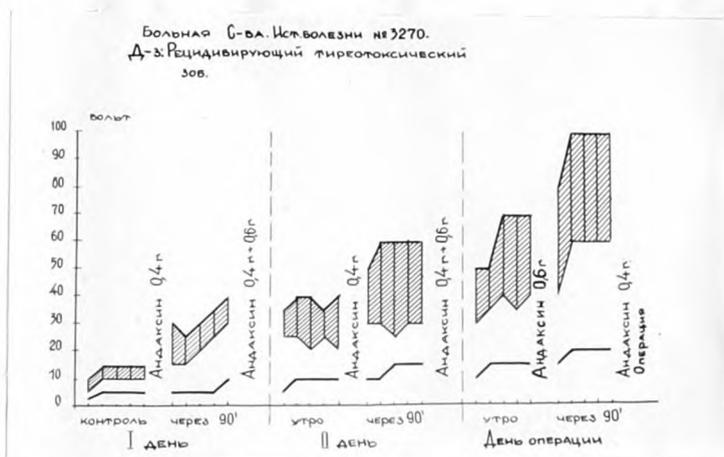
В первый день / 11. III. 61г. / при определении сенсорных порогов больная дрожит, при тактильном раздражении

вздрагивает. На вопросы отвечает громко, нервно. После первых приемов андаксина стала спокойнее относиться к исследованию, на вопросы отвечает тихо, спокойно. Ночью спит хорошо.

На третий день / 13. III. 61г. / - день операции - уравновешена, спокойна.

Операция - струмектомия произведена в спокойной обстановке, послеоперационное течение без осложнений.

На рисунке 75 приводим динамическую сенсограмму больной С-ой.



**Рисунок 75**  
Динамическая сенсограмма больной С-ой.

При контрольном определении сенсорные пороги очень низкие: за тактильным порогом следует болевой и сразу отказ от исследования, то есть у данной больной выносливость к боли очень плохая.

После приема 0,4 г андаксина через 90 минут повышается порог боли в среднем на 12 вольт / 9 вольт в контроле и

21 вольт через 90 минут после приема андаксина/, порог выносливости- на 18 вольт / 14 вольт в контроле и 32 вольта через 90 минут после приема андаксина /, нарастает интервал выносливости на 6 вольт / 5 вольт в контроле и 11 вольт после приема андаксина/, повышаются и адаптационные явления.

На второй день премедикации /12/Ш.61г./ пороги остаются повышенными. После приема андаксина порог боли повышается в среднем только на 6 вольт, а порог выносливости на 20 вольт, интервал выносливости увеличивается на 14 вольт.

В день операции / 13/Ш.61г. утром/ пороги оставались высокими. Через 1,5 часа после приема 0,6 г андаксина повышение порога боли в среднем наступило на 20 вольт/ 36 вольт до приема андаксина и 56 вольт после приема 0,6 г андаксина/, порога предела выносливости- на 34 вольта /62 вольта до приема андаксина и 96 вольт через 90 минут после приема 0,6 андаксина/.

У данной больной андаксин полностью перестроил тип отношения к боли, от крайне слабого /1 тип отношения к боли/- к сильному / 1У тип отношения к боли/. Необходимо отметить, что транквилизирующее действие от андаксина наступило в первый день, а перестройка болевой чувствительности- значительно позднее/ 3 день/.

Четкое транквилизирующее действие после назначения андаксина наблюдалось даже в тех случаях, где больные до применения андаксина категорически отказывались от оперативного вмешательства. После андаксиновой премедикации боль-

ные спокойно относились к операции.

Приводим одно из таких наблюдений.

Больная В-ва, 51 года. История болезни № 2045 /клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.

Поступила в хирургическое отделение 10.П.61г. При обследовании диагностирован рак правой молочной железы. Больная от предложенного оперативного вмешательства категорически отказывается, требует ежедневно выписки из клиники, ночами не спит, плачет. Отказывается от сенсографических исследований.

13.П.61г. больной назначен андаксин по вышеуказанной схеме. В первый же день сон нормализовался. 14.П.61г. больная совершенно спокойна. Дала согласие на операцию.

15.П.61г. больная спокойно идет в операционную, операция под местной анестезией прошла в спокойной обстановке. Послеоперационное течение хорошее. Выписана 28.П.61г. в удовлетворительном состоянии.

Сенсографические таргиты представлены на рисунке 76.

Исследование утром, на второй день премедикации, дает низкий порог боли и выносливости с явлениями адаптации к боли. После назначения 0,4 г андаксина порог боли остается низким, но ярко повышается порог выносливости.

На третий день премедикации /14.П.61г./ у больной после назначения 0,6 г андаксина, отчетливо повышается порог боли, порог выносливости остается высоким.

Из данного примера видно, что однодневная премедикация андаксином /13.П.61г./, давая субъективное успокоение больной, мало меняет тип отношения к боли. Больная явно недостаточно подготовлена к оперативному вмешательству.

Второй день премедикации /14.П.61г./ дает яркое нарастание предела выносливости, существенно не меняя порога боли. Удовлетворительная подготовка наступает только на третий день /15.П.61г./ премедикации, когда наряду с хорошим транквилизирующим действием наступает отчетливое изменение сенсограммы с повышением порога боли до 60 вольт и высоким уровнем порога выносливости. Это говорит о том, что больная полностью подготовлена к оперативному вмешательству. Выраженное транквилизирующее действие у больной подтверждается перестройкой типа отношения к боли. Операция под местной анестезией проходит вполне удовлетворительно в анестезиологическом отношении.

Аналогичную перестройку типа отношения к боли мы получили в исследовании у больного У-ва.

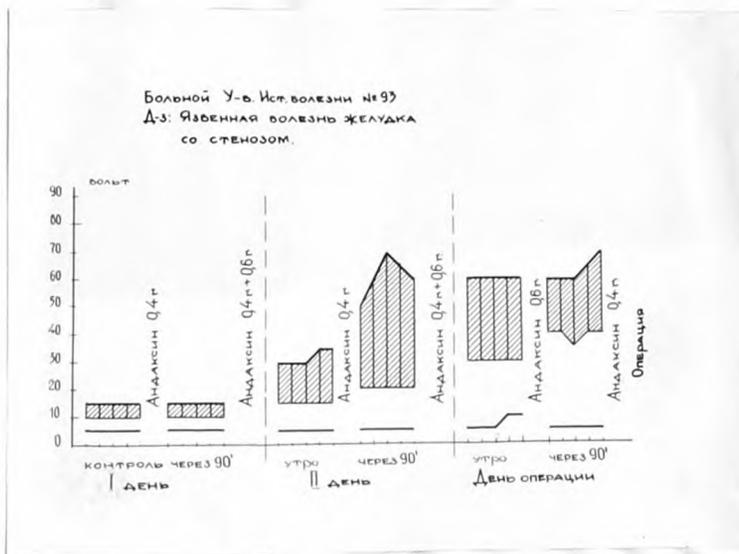
Больной У-в, 37 лет. История болезни № 93/клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/. Диагноз; язвен-

ная болезнь желудка, стеноз привратника. Больной переведен из терапевтического отделения 13.П.61г. для хирургического лечения. Больной очень раздражителен, вспыльчив. Ночью спит плохо, сон поверхностный. Очень боится операции.

13.П.61г. начата подготовка андаксином. В ночь с 13.П.61г. на 14.П.61г. спал хорошо. На второй день больной стал значительно спокойнее, исчез страх перед операцией.

15.П.61г. операция-субтотальная резекция желудка. На операционном столе поведение хорошее, больной был спокоен, хотя операция технически была затруднена из-за выраженного спазмического процесса /перигастрит, перидуоденит, пенетрация язвы в поджелудочную железу/. Послеоперационное течение без осложнений.

На рисунке 77 представлена сенсограмма этого больного.



**Рисунок 77**  
Динамическая сенсограмма больного У-ва.

Исходные сенсорные пороги при контрольном определении очень низкие, мал интервал выносливости. После первого

приема 0,4г андаксина пороги не изменились.

На второй день / 14.П.61г. / утром после однодневной премедикации болевой порог изменился мало / 5 вольт / , более значительно / на 17 вольт / повысился порог выносливости, интервал выносливости увеличился на 12 вольт. Через 90 минут после приема 0,4 г андаксина порог предела выносливости поднялся до 70 вольт, порог боли только до 20 вольт. Значительно вырос интервал выносливости.

В день операции / 15.П.61г. / порог выносливости остался высоким, поднялся до 40 вольт и порог боли.

В данном исследовании, как и в большинстве других , в первую очередь возросла выносливость к боли, что выразилось повышением порога предела выносливости и значительным увеличением интервала выносливости. И только вторично наступило повышение порога боли.

У группы больных / 14 человек / сенсографическое исследование проводилось не только в дни подготовки, но и на операционном столе по ходу оперативного вмешательства.

Для примера приводим выписку из истории болезни и сенсографические показатели больной Р-вой.

Больная Р-ва, 37 лет. История болезни № 3783 /клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/. Поступила в клинику 18.Ш.61г. с жалобами на головную боль, раздражительность, головокружение, слабость, бессонницу, боли в области сердца. Больна в течение 2 лет. Неоднократно лечилась консервативно, но безуспешно.

В результате клинического обследования диагностирован эндемический зоб с явлениями тиреотоксикоза.

Больная очень плохо спит по ночам, много думает об операции и боится её, часто плачет.

Начата подготовка андаксином за 2 дня до операции.

В первый день боязливо относится к сенсографическому исследованию, нервно отдергивает руку от электродов. Во время исследования находится в напряженном состоянии.

В первую ночь после приема андаксина спала хорошо, без сновидений, по словам больной "за много дней первый раз хорошо отдохнула". При последующих исследованиях больная спокойна. Отмечает небольшую сонливость днем. Ночь перед операцией спала спокойно. Отмечает, что появилось чувство какого-то безразличия к окружающему, которое не исчезло даже в операционной.

Операцию перенесла спокойно, без стонов, хотя произведенная субтотальная струмэктомия была технически непроста: зоб располагался загрудинно и был значительных размеров, отмечалась повышенная кровоточивость тканей.

Во все дни премедикации андаксином артериальное давление оставалось на уровне 110/70 мм ртутного столба. Наблюдалось урежение пульса на 20 ударов / со 100 до 80/.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Больная выписана 31. III. 61 г. в хорошем состоянии.

На рисунке 78 представлены сенсографические данные этой больной.

При контрольном определении сенсорных порогов /22. III. 61 г. / данную больную можно характеризовать как второй тип отношения к боли / низкий порог боли при большом интервале выносливости/.

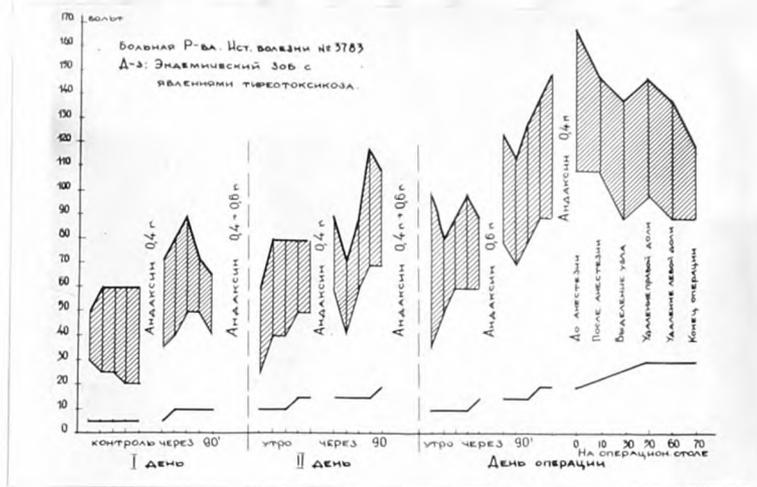


Рисунок 78

Динамическая сенсограмма больной Р-ой.

На пороге боли явления суммации к болевым раздражениям. Назначение 0,4 г андаксина в первый день повышает в среднем порог боли на 19 вольт / 24 вольта в контроле и 43 вольта через 90 минут после приема 0,4 г андаксина/, порог предела выносливости на 17 вольт /58 вольт в контроле и 75 вольт после приема андаксина/.

На второй день премедикации / 23.Ш.61г. / при утреннем замере исходный порог боли и выносливости остались без изменения , но ярко выражена адаптация к болевым раздражениям/ адаптационная разница на пороге боли равна 25 вольтам, на пороге выносливости и - 20 вольтам/, приводящая к значительному повышению порогов боли и выносливости.

В день операции / 24.Ш.61г./ после приема 0,6 г андаксина особенно значительно повышается порог выносливости / до 150 вольт/ и порог боли / до 90 вольт /, одновременно увеличивается интервал выносливости, повышаются адап-

тационные явления.

На операционном столе до анестезии порог боли равен 110 вольтам, порог выносливости 170 вольтам. Эти показатели оставались повышенными в течение всего оперативного вмешательства. К окончанию операции / через 1 час 10 минут / порог боли и выносливости снизились, уменьшился интервал выносливости. Наблюдается обратная закономерность - переход от явлений адаптации, которые мы наблюдали в дни премедикации после приема андаксина, к суммационным явлениям.

Анализируя это наблюдение, можно видеть, что в первый же день наступило отчетливое транквилизирующее действие, на второй и, особенно, третий день андаксин вызвал повышение порога боли, выносливости, увеличение интервала выносливости и адаптационных явлений. Только на операционном столе наблюдалось снижение порогов и суммация болевых раздражений, что мы можем объяснить трудностью оперативного вмешательства.

У лиц, с лабильной, функционально истощенной нервной системой, страх перед операцией проявляется вегетативно-висцеральными реакциями.

В тех случаях, где сообщение о предстоящей операции вызвало большие нейровегетативные нарушения, применение андаксина успокаивало больных, перестраивало их отношение к боли и операция проходила в спокойной обстановке.

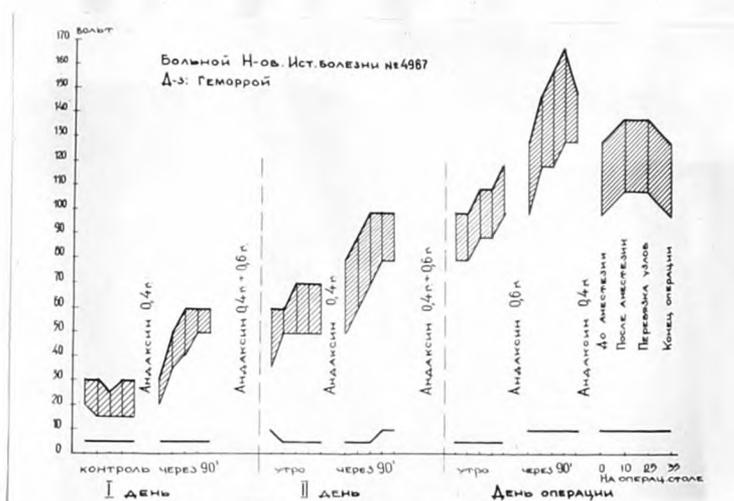
Для иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больной Н.-ов, 30 лет. История болезни № 4967./клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/. Поступил в клинику 13.1У.61г. для оперативного вмешательства по поводу геморроя. Назначенная на 17.1У.61г. операция не состоялась, так как в день операции больной был крайне взволнован и при поступлении в предоперационную потерял сознание. у больного перенапряжение нервной системы, связанное с ожиданием операции, с впечатлениями в предоперационной, оказалось очень сильным и привело к обморочному состоянию.

17.1У.61г. начата подготовка андаксином. Во время первых замеров порогов насторожен, бледен. После однократного приема андаксина стал заметно спокойнее. В течение 2-х дней подготовки /17.1У.-61г. и 18.1У.61г./ сон по ночам крепкий, без сновидений, отмечает сонливость днем. В ночь перед операцией спал спокойно. Утром в день операции после определения сенсорных порогов и приема 0,6 г андаксина больной уснул. Был разбужен за 15 минут до операции. В операционной поведение хорошее. Операцию -перевязку геморроидальных узлов перенес спокойно. Послеоперационное течение гладкое. 26.1У.61г. выписан в хорошем состоянии.

В первый день /17.1У.61г./ при контрольном определении /рисунок 79 / порог боли и выносливости низкие, за болевым сигналом следует отказ, выносливость к боли плохая. После первого приема 0,4 г андаксина изменился тип реакции на боль, ярко выражена адаптация к боли.Порог боли и выносли

ности повышаются в среднем на 23 вольта. Интервал выносливости не изменился, то есть имеется только пассивная анальгезия.



**РисунОк 79**  
Динамическая сенсограмма больного Н-ва.

На второй день премедикации /18/1У-61г./ пороги боли и выносливости еще больше повышаются, увеличивается интервал выносливости, то есть имеется не только пассивная, но и активная анальгезия.

На третий день / 19/1У -61г./ - день операции, при утреннем замере исходный порог боли / 80 вольт/ и порог выносливости /100 вольт/ остались без изменения, по сравнению с исследованием накануне, но при динамическом определении порогов ярко выражены адаптационные явления, которые приводят к значительному повышению порога боли до 100 вольт и порога выносливости до 120 вольт.

Особенно повышается адаптация к боли через 90 минут после приема 0,6 г андаксина / адаптационная разница на пороге боли равна 30 вольтам, на пороге выносливости- 20 вольтам/.

На операционном столе до начала анестезии порог боли и выносливости несколько снизились. Вероятно, снижение сенсорных порогов до операции можно объяснить в какой-то степени настороженностью больного, ожидающего болевую травму. Во время оперативного вмешательства вновь повышается адаптация к боли.

При исследовании сенсорных порогов в ряде случаев мы имели высокие сенсорные пороги при контрольном исследовании /тип отношения к боли близкий к третьему и четвертому/. Примером могут служить следующие 2 наблюдения.

Больной Г-в, 54 лет. История болезни № 5121 / клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.

Диагноз: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Ввиду безуспешности консервативного лечения больному предложена операция - поясничная симпатэктомия.

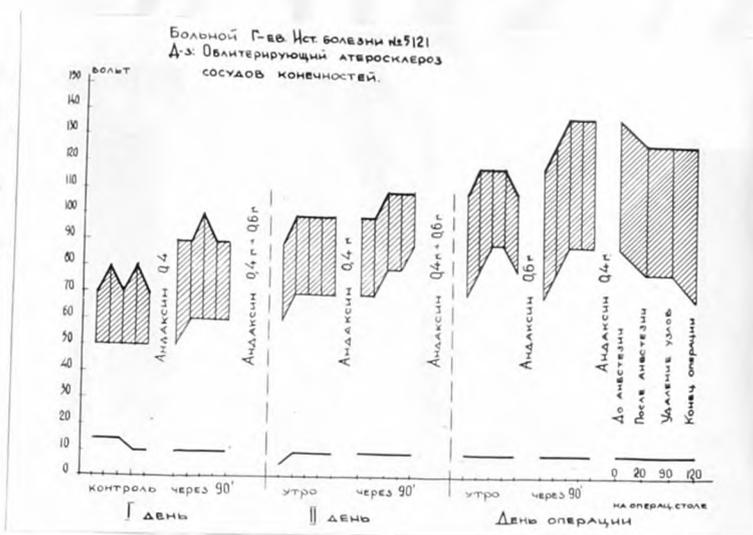
Внешне спокоен, но ночью спит плохо, волнуется.

24.1У-61г. начата подготовка андаксином. В первую же ночь и накануне операции спал хорошо. Во время оперативного вмешательства поведение спокойное.

Характер изменения сенсорных порогов больного Г-ва представлен на рисунке 80.

В первый день премедикации порог боли повышается в среднем только на 8 вольт / 50 вольт в контроле и 58 вольт через 90 минут после приема 0,4 г андаксина/, а порог выносливости на 18 вольт/ 74 вольта при контрольном замере и 92 вольта после приема андаксина/, интервал выносливости

увеличился на 10 вольт / 24 вольта в контроле и 34 вольта после приема андаксина/.



**Рисунок 80.**  
Динамическая сенсограмма больного Г-ва.

На второй день премедикации / 25.1у-61г./ и, особенно , в день операции / 26/1у-61г./ после приема андаксина значительно повышается порог выносливости, увеличивается интервал выносливости.

На операционном столе до начала анестезии порог боли высокий, выносливость к боли хорошая. После анестезии пороги снизились на 10 вольт. При дальнейшем оперативном вмешательстве на пороге боли отмечается суммация к болевым раздражениям/суммационная разница на пороге боли равна 20 вольтам/, порог предела выносливости остался стабильным/ 130 вольт/ до конца операции.

Больная Т-ва, 64 лет. История болезни № 5051.  
/клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/ .

Диагноз: рак правой молочной железы.

Когда больной сообщили о необходимости операции, она начала плакать, говорила что боится операции, ночью спала очень плохо.

17.1У-61г. начата подготовка андаксином. Сон нормализовался, стала спокойнее. Дала согласие на операцию.

Накануне и в день операции уравновешена, ничем не проявляет страха перед операцией. 19.1У-61г. операция- радикальная мастэктомия- проведена в спокойной обстановке. После операционное течение без осложнений.

На рисунке 81 приводим изменение порогов чувствительности у данной больной в дни премедикации и на операционном столе.

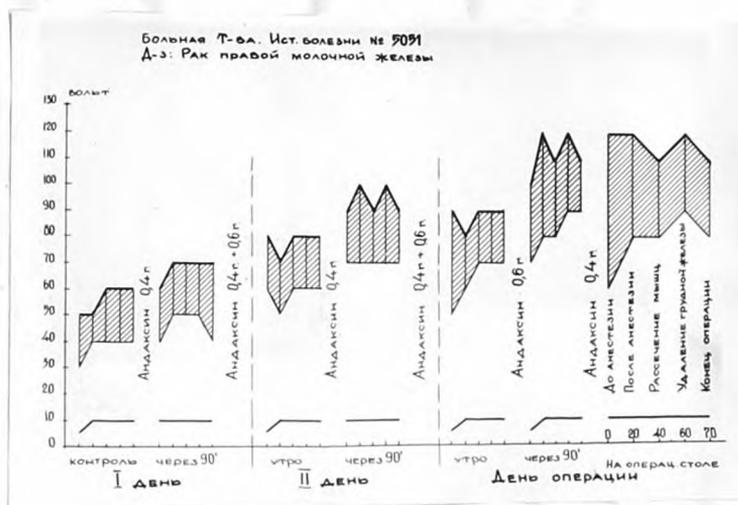


Рисунок 81.  
Динамическая сенсиграмма больной Т.-ЭА

В первый день / 17.1У-61г./ после приема 0,4 г андаксина пороги чувствительности изменяются мало, хотя ясно наблюдалось транквилизирующее действие андаксина.

На второй день / 18.1У-61г./ при утреннем замере порог боли и выносливости повышены по отношению к контролю, через 90 минут после приема 0,4 г андаксина как порог боли, так и выносливости повышаются еще больше, увеличивается интервал выносливости.

В день операции / 19.1У-61г./ сенсорные пороги высокие, хорошая адаптация к боли.

На операционном столе до начала оперативного вмешательства порог боли резко снизился /с 90 до 60 вольт/. В дальнейшем повышается адаптация к боли / адаптационная разница равна 20 вольтам/, что ведет к повышению порога боли до 80 вольт.

Порог предела выносливости в течение всей операции остается высоким / 110-120 вольт/.

#### 4 группа больных .

У больных с особо низкими сенсорными порогами и выраженными явлениями страха перед оперативным вмешательством мы увеличивали число дней премедикации до трех.

Трехдневную премедикацию андаксином и в день операции мы проводили у 10 больных. Струмаэтомия была произведена у 5 человек, резекция желудка у 4 человек, радикальная мастэтомия у 1 человека.

Приводим несколько наблюдений.

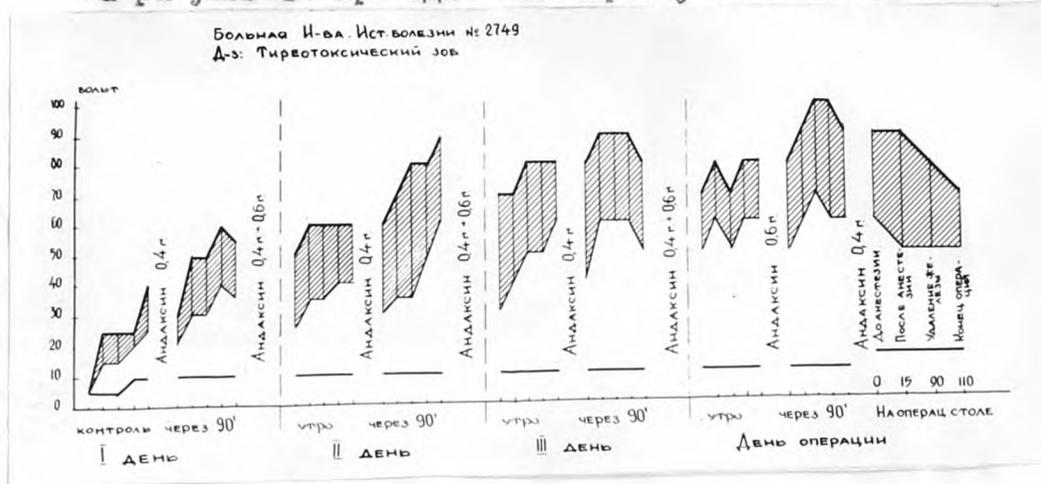
Больная И-ва, 27 лет. История болезни № 2749./Клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.  
Диагноз: тиреотоксический зоб.

Больная боится операции, спит плохо, часто плачет. К определению сенсорных порогов относится боязливо, при первом тактильном раздражении отказывается продолжать исследование.

28.П.61 г. больной назначен андаксин по схеме. В первые сутки наступило успокоение, ночью спала хорошо. Днем отмечает состояние сонливости. Общее успокоение наблюдалось во все дни премедикации.

3.Ш.61г. произведена струмэктомия. Поведение больной во время операции спокойное, операцию перенесла хорошо. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписана в хорошем состоянии.

На рисунке 82 приводим сенсограмму этой больной.



**Рисунок 82.**  
Динамическая сенсограмма больной И-вой.

Анализируя сенсограмму мы видим, что в первый день/28.П. 61г./ премедикации при первом раздражении совпали тактильный, болевой пороги и порог предела выносливости/5 вольт/

При динамическом определении порогов боли наступают явления адаптации. Через 90 минут после приема 0,4 г андаксина нарастает адаптация, повышается порог боли в среднем на 13 вольт, порог выносливости на 20 вольт, на 7 вольт увеличивается интервал выносливости.

На второй и третий день / 1.Ш.61г. и 2/Ш.61г./ премедикации еще больше нарастают явления адаптации, повышается порог боли и выносливости, увеличивается интервал выносливости.

В день операции /3.Ш.61г./ пороги боли и выносливости остаются высокими не только до операции, но и на операционном столе. Однако, на операционном столе к окончанию операции снижается как порог боли, так и выносливости, уменьшается интервал выносливости, появляются явления суммации к болевым раздражениям.

Ярким примером полной перестройки болевой чувствительности и отличного транквилизирующего действия является следующее наблюдение.

Больная Ш-на, 62 лет. Врач. История болезни № 3570.  
/Клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.  
Поступила в клинику 14.Ш.61г. Диагноз: рак правой грудной железы.

Больная очень взволнована предстоящей операцией, плохо спит по ночам. Боится операции под местным обезболиванием, а общее обезболивание больной противопоказано в связи с наличием у нее ряда сопутствующих заболеваний / туберкулез легких, диффузный пневмосклероз, двусторонний

адгезивный плеврит, атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность кровообращения II-Б степени/.

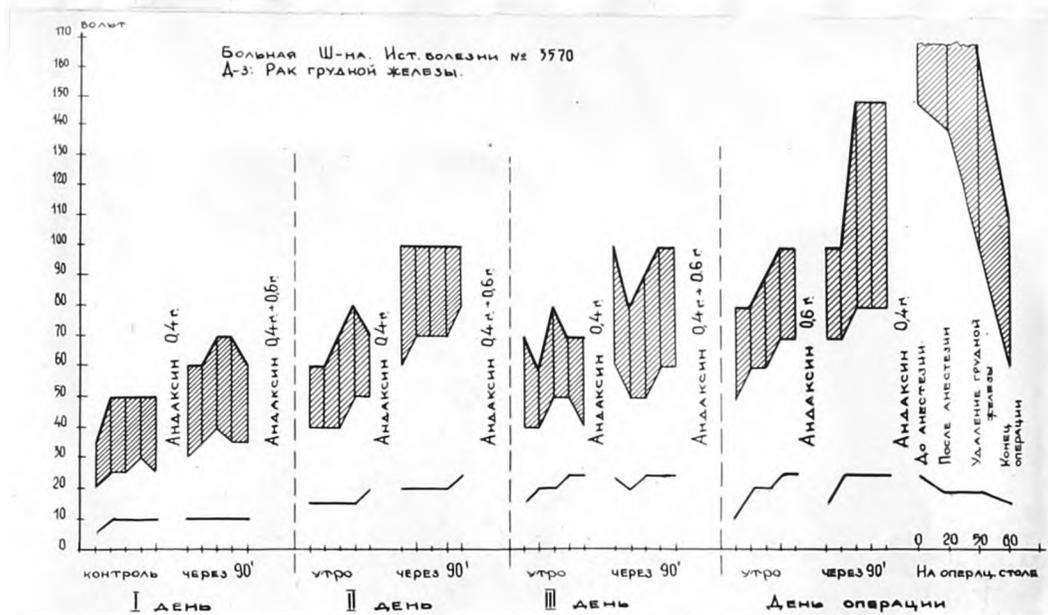
17. III. 61г. больной назначен андаксин. В первый же день состояние сонливости, которое не исчезало и в последующие дни подготовки. Ночами спокойный и крепкий сон, после которого больная чувствует себя, по ее выражению, "помолодевшей". Совершенно исчезло чувство страха перед операцией, появилось чувство уверенности в благополучном исходе операции, испытывает чувство необыкновенной легкости.

20. III. 61г. операция - радикальная мастэктомия под местной анестезией по А.В. Вишневскому. Поведение в операционной спокойное. Оперативное вмешательство перенесла хорошо, реагировала только в тот момент, когда хирург манипулировал в области крупных нервных стволов. Послеоперационный период протекал без осложнений. 1. IV. 61г. выписана в удовлетворительном состоянии.

После выписки больная наблюдалась некоторое время в амбулаторных условиях. Она просит продолжить лечение андаксином, так как после его приема чувствует себя очень хорошо.

Сенсографические данные этой больной представлены на рисунке 83.

Исследование сенсорных порогов в первый день/17. III. 61г./ после однократного приема 0,4 г андаксина показывает повышение порога боли в среднем на 10 вольт /25 вольт в контроле и 35 вольт после приема андаксина/, а порога предела выносливости на 17 вольт /47 вольт в контроле и 64 вольта после приема препарата через 90 минут/. Интервал



**Рисунок 83.**  
Динамическая сенсограмма больной Ш-ой.

выносливости увеличивается на 7 вольт/22 вольта в контроле и 29 вольт после приема андаксина/.

На второй день / 18. III. 61 г. / премедикации, после приема андаксина, наряду с хорошим успокаивающим действием, отмечается еще большее повышение как порога боли / до 80 вольт / , так и порога предела выносливости / до 100 вольт /.

На третий день / 19. III. 61 г. / подготовки при утреннем замере сенсорные пороги понизились по сравнению с эффектом второго дня, но остались повышенными по отношению к контролю. Через 90 минут после приема андаксина особенно значительно повышается порог предела выносливости и увеличивается интервал выносливости.

На четвертый день /20.Ш.61г./ -день операции - при утреннем определении сенсорных порогов выражена адаптация к боли, которая особенно повышается после приема 0,6 г андаксина. Порог предела выносливости достигает 150 вольт. На операционном столе после анестезии больная сигнализирует только о тактильном и болевом порогах, а порог предела выносливости выходит за пределы методики. К концу операции пороги боли и выносливости снижаются, оставаясь, однако, повышенным<sup>д</sup> по отношению к исходным данным.

В данном исследовании во время оперативного вмешательства так повышается корковое торможение, что болевое раздражение равное 170 вольтам хорошо переносится. Значительное понижение порогов боли и выносливости к концу операции могло зависеть как от суммации болевых импульсов в результате сложной операции, так и благодаря утомлению больной, что, по нашим наблюдениям, приводит к снижению порогов.

#### 5 группа больных.

Четырехдневную и в день операции премедикацию андаксином мы проводили у 11 больных: с тиреотоксическим зобом у 6 человек, с эндемическим у 1 человека и с раком желудка у 4 человек.

Большинство больных этой группы были очень мнительны, во всем сомневались, много советовались с больными о своем заболевании и просили врача проводить операцию только под общим обезболиванием.

Эмоциональные реакции у них, как правило, неадекватны раздражителю. Так, при виде перевязочной, где находился аппарат для исследования сенсорных порогов, у ряда больных значительно повышалось кровяное давление, учащался пульс.

Приводим несколько наблюдений из этой группы больных. Больная К.-ва, 35 лет, История болезни № 3887. Поступила в клинику госпитальной хирургии лечебного факультета 21. III. 61 г. с жалобами на раздражительность, плаксивость, головную боль, головокружение, потливость, общую слабость, сердцебиение, чувство страха. Считает себя больной в течение 10 лет, за последние 2 года отметила резкое ухудшение. Поведение больной стало невозможным в общении.

Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта отклонений от нормы не обнаружено.

Диагностирован тиреотоксический зоб III-IV степени.

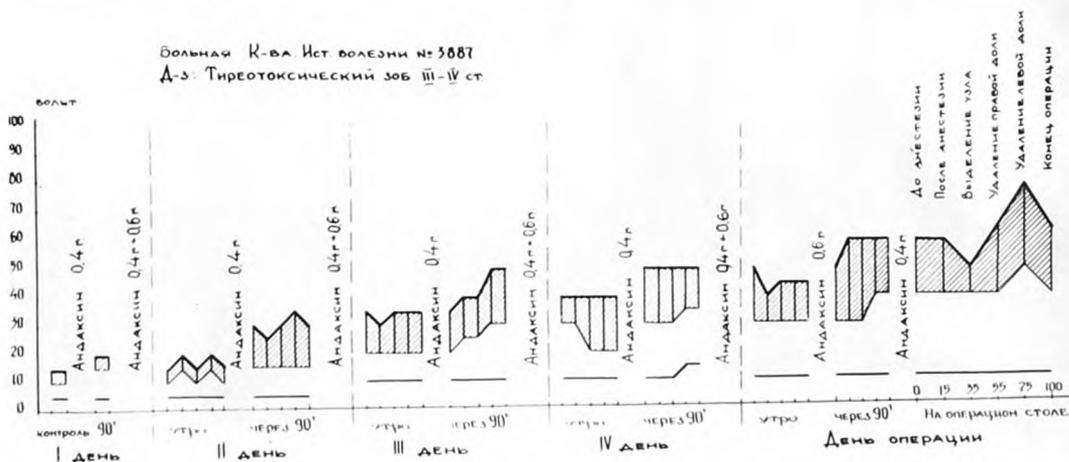
Больная находится в крайне возбужденном и настороженном состоянии. Один вид операционной или вид больного на каталке вызвали у больной массу отрицательных эмоций. Больная часто плачет, много думает о приближающейся операции, хотя и понимает, что последняя ей необходима. Сон у больной плохой, снятся кошмары по ночам, спит только со сновидениями.

Учитывая такое состояние, 23. III. 61 г. начата подготовка андаксином. После первого же дня премедикации сон нормализовался, спит без сновидений. Днем отмечает сонливость.

На второй и последующие дни/24.Ш.,25.Ш.26.Ш. и 27.Ш.61г./премедикации стала заметно спокойнее, не плачет, появилось состояние внутреннего успокоения, благополучия. Сама больная отмечает, что теперь спокойно относится к больничной обстановке и к перспективе операции.

27.Ш.61 г. операция- субтотальная струмэктомия. В операционную больная вошла спокойно. Операцию, которая проходила травматично из-за большого количества сосудов, перенесла хорошо. Послеоперационный период протекал благополучно. Выписана 4.1У-61г. в хорошем состоянии.

Изменение сенсорных порогов больной К.-ой представлено на рисунке 84.



**Рисунок 84.**  
Динамическая сенсограмма больной К.-ой.

Контрольные пороги очень низкие, за болевым порогом следует отказ, то есть по характеру это крайне слабый тип отношения к боли / 1 тип /. Интересно поведение больной во время замеров сенсорных порогов. С большим трудом уда-

лось уговорить больную для первого исследования. Больная дрожит, выраженный гипергидроз ладоней и гиперемия лица. Согласившись на исследование, она вдруг потребовала снять электроды с пальцев. На глазах слезы, ругает себя за проявление страха.

Во время первого тактильного раздражения в 5 вольт громко вскрикивает, трясущимися руками вытирает пот со лба. Исследование прекращено.

Первый прием андаксина мало изменяет порог боли и выносливости и не увеличивает интервала выносливости.

На второй день /24.Ш.61г./ премедикации при утреннем определении сенсорных порогов больная более спокойна. Порог боли после приема андаксина изменяется мало, более значительно повышается порог выносливости, увеличивается интервал выносливости.

На третий день /25.Ш.61г./ пороги остаются повышенными, после приема 0,4 г андаксина повышается адаптация к боли. Адаптационная разница на пороге боли равна 10 вольтам, на пороге выносливости 15 вольтам.

На четвертый день /26.Ш.61г./ и день операции /27.Ш.61г./ больше нарастает порог предела выносливости, увеличивается интервал выносливости. Менее увеличивается порог боли.

Во время оперативного вмешательства порог боли и выносливости оставались повышенными, несмотря на то, что операция была травматичной.

Таким образом, в данном исследовании, как и в преды-

дущих, параллельно с хорошим успокаивающим действием от андаксина получена полная перестройка типа отношения к боли от крайне слабого /1 типа / к более сильному, приближающемуся к 1У типу отношения к боли.

Следующим исследованием, где четырехдневная премедикация андаксином повысила выносливость к болевым раздражениям, является другое наблюдение.

Больной К-в, 50 лет. История болезни № 4174. Поступил в клинику госпитальной хирургии 27.Ш.61г. с жалобами на периодические боли в эпигастральной области, тошноту, отрыжку тухлым яйцом.

При обследовании диагностирован рак желудка.

Сопутствующие заболевания: эмфизема легких, пневмосклероз, аортокардиосклероз.

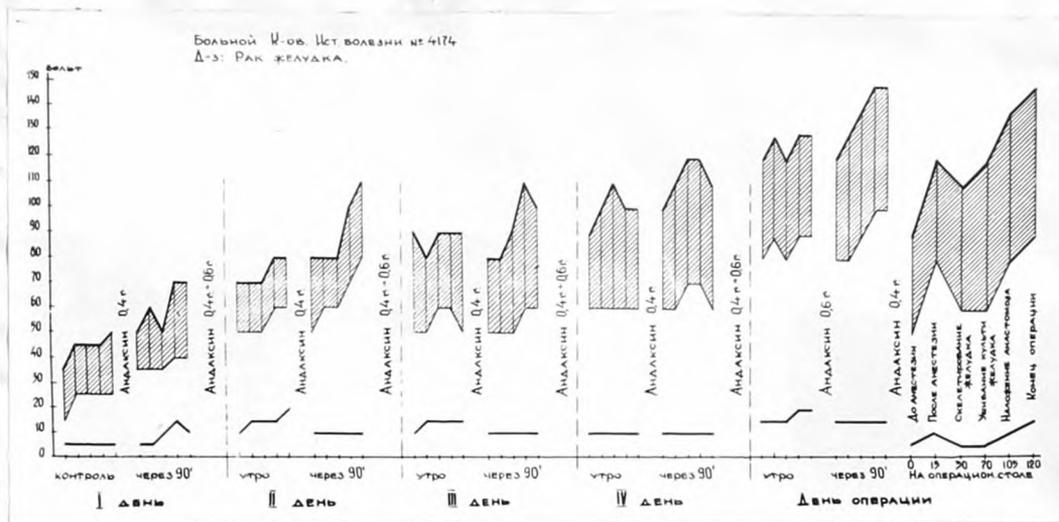
Больной боится операции, ночами спит плохо.

30.Ш.61г. начата премедикация андаксином. В первый день больной успокоился, у него нормализовался сон. Днем в дни премедикации отмечалась сонливость.

3.1У.61г. операция - субтотальная резекция желудка.

Поведение в операционной спокойное, операцию перенес хорошо. Послеоперационный период без осложнений.

На сенсограмме данного больного /рисунок 85/ мы видим, что с первого дня после приема андаксина наблюдается как пассивная, так и активная анальгезия с ярко выраженными явлениями адаптации. Повышение адаптационных явлений к болевым раздражениям особенно возрастает на 2 -3 день премедикации.



**Рисунок 85**  
Динамическая сенсограмма больного К-ва.

В день операции / 3.1у-61г./ после приема 0,6 г андаксина порог боли достигает 100 вольт, а порог предела выносливости 150 вольт.

Тактильная чувствительность изменяется очень мало.

На операционном столе до анестезии было отмечено некоторое снижение порога боли / до 50 вольт / и порога предела выносливости / до 90 вольт /. В течение всей операции пороги оставались высокими, несмотря на сложность оперативного вмешательства.

В дальнейшем при оперативном вмешательстве повышается адаптация к боли. После окончания операции порог боли равен 90 вольтам, а порог предела выносливости 150 вольтам.

В данном наблюдении также имеется полное соответствие клинической характеристики действия препарата и сенсорных данных.

При проведении клинико-фармакологических исследований

во всех исследованиях обращало на себя внимание значительное повышение адаптации к болевым раздражениям.

Примером яркой адаптации к боли после приема андаксина является следующее наблюдение.

Больная Б-ва, 33 года. История болезни № 2554/клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.

Поступила в клинику 21.П.61 года с жалобами на головную боль, слабость, общее недомогание, раздражительность.

Считает себя больной с сентября 1959 года, когда обнаружила увеличение щитовидной железы.

В результате обследования диагностирован узловой зоб с явлениями тиреотоксикоза. Больной предложено оперативное лечение.

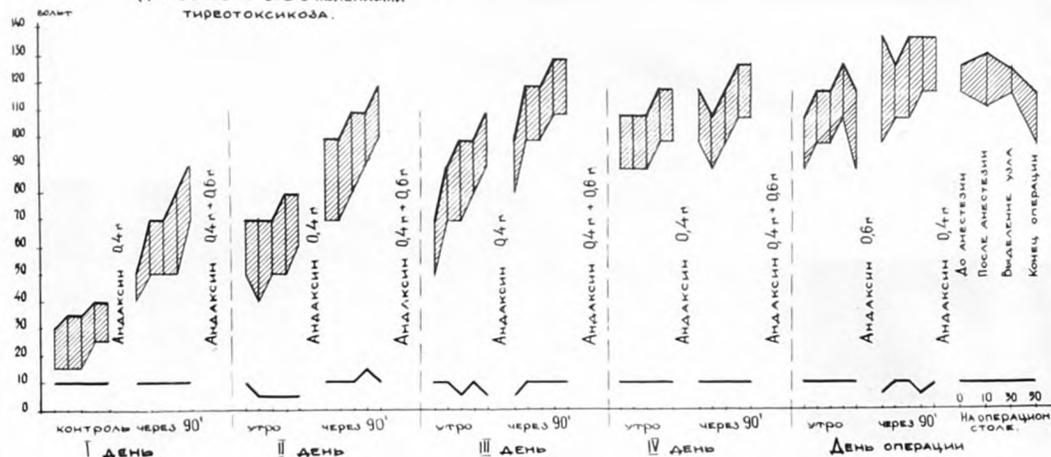
Больная болезненно относится к больничной обстановке, волнуется перед предстоящей операцией, плохо спит.

23.П.61г. начата медикаментозная подготовка андаксином. В первые и последующие дни после приема андаксина стала спокойнее, сон нормализовался. В течение всех дней премедикации наблюдалась сонливость.

27.П.61г. операция - резекция перешейка и левой доли щитовидной железы. Поведение на операционном столе спокойное. Послеоперационный период без осложнений. Выписана 6.П.61г. в хорошем состоянии.

На рисунке 86 приводятся сенсографические данные больной Б-вой. При контрольном определении сенсорных порогов / 23.П.61г./ имеются адаптационные явления. После приема андаксина адаптации к боли, как показывает динами-

Больная Б-ва. Ист. болезни №2554.  
Д-з: Узловой зоб с явлениями  
тиреотоксикоза.



**Рисунок 86**  
Динамическая сенсограмма больной Б-ой.

ческое исследование, еще больше повышается. На пороге боли адаптационная разница равна 30 вольтам, а на пороге предела выносливости — 40 вольтам. Во второй день /24.П.61г./ премедикации после приема андаксина адаптация еще больше выражена. Это ведет к повышению порога боли до 100 вольт, порога выносливости до 120 вольт.

На третий /25.П.61г./ при утреннем замере сенсорные пороги снизились. При динамическом определении порога боли и выносливости ярко выражены адаптационные явления, что ведет к повышению порога боли до 90 вольт, порога выносливости до 110 вольт. После приема андаксина в результате адаптации к боли порог боли достигает 110 вольт, а порог выносливости 130 вольт.

В день операции /27.П.61г./ через 90 минут после приема 0,6 г андаксина порог боли повышается до 120 вольт, порог предела выносливости до 140 вольт.

На операционном столе порог боли остался высоким, незначительно уменьшается порог выносливости.

Если в дни премедикации при динамическом исследовании сенсорных порогов наблюдались явления адаптации, то во время оперативного вмешательства после анестезии отмечаются суммационные явления. Однако, порог боли и выносливости остаются значительно повышенными по отношению к контролю.

### 6 группа больных.

Более длительную премедикацию / 7 дней и в день операции/, мы проводили только у 3-х больных : с тереотоксическим зубом у 2-х больных , с раком желудка у 1 больного.

Приводим 2 наших наблюдения семидневной премедикации андаксином.

Больной Л-в, 46 лет. История болезни № 6204/ клиника госпитальной хирургии лечебного факультета /. Поступил в клинику 12.V.61г. с жалобами на раздражительность, плохой сон, одышку, головную боль, сердцебиения и потливость. Болен в течение одного года. За последние месяцы состояние резко ухудшилось. Консервативное лечение безуспешно. Страдает анацидным гастритом и хроническим холециститом. Органы дыхания без изменений. Границы сердца не расширены, пульс 100 ударов в минуту, артериальное давление 140/70 мм давления ртутного столба. Основной обмен + 41%.

В результате клинического обследования у больного диагностирован тиреотоксический зоб III степени.

В течение нескольких дней больной получал резерпин, но улучшения со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось. Пульс оставался частым, артериальное давление повышенным.

За неделю до операции /22.V.61г./ начата подготовка андажником. На второй день / 23.V.61г./ премедикации больной стал заметно спокойнее, уменьшился тремор пальцев и гипергидроз, улучшился сон, днем отмечалась легкая сонливость. Показатели гемодинамики при этом следующие: артериальное давление 120/65 мм давления ртутного столба, пульс 80 ударов в минуту.

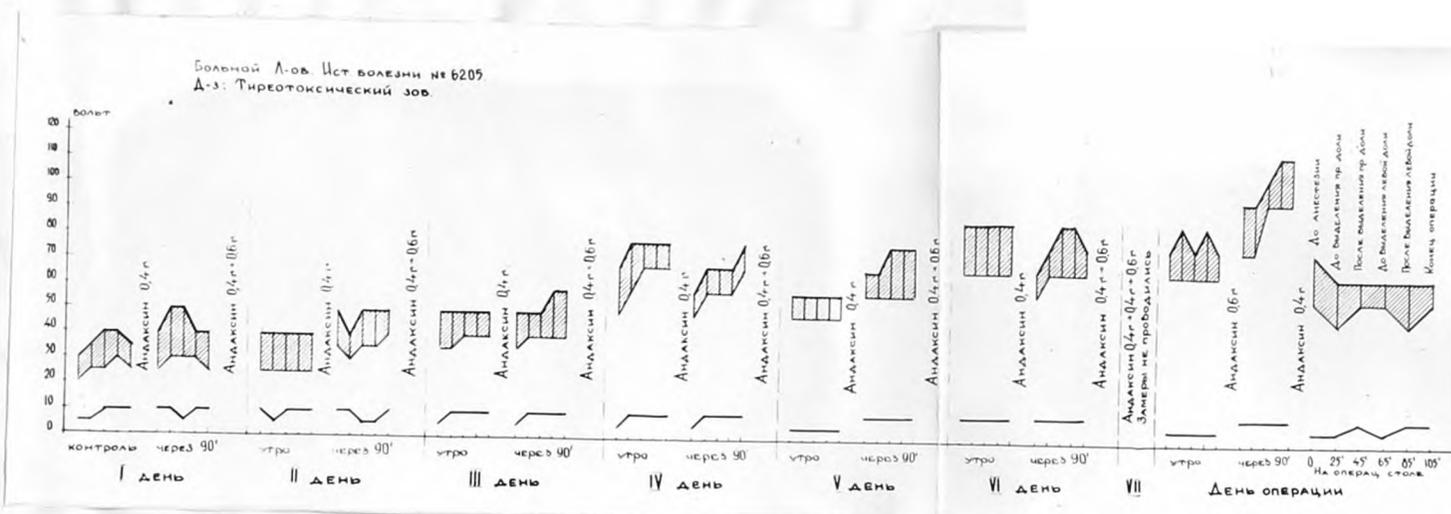
На четвертый день артериальное давление снизилось до 110/70 мм давления ртутного столба и оставалось на этих цифрах в последующие дни подготовки.

В день операции /29.V.61г./ на операционном столе больной несколько насторожен и напряжен. Операцию-субтотальную струмэктомию-перенес хорошо несмотря на то, что зоб был больших размеров, располагался загрудинно с аномальным расположением сосудов, что делало операцию технически трудной и длительной. Операция продолжалась 1 час и 45 минут.

Послеоперационный период протекал гладко.

7.VI.61г. больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Рассматривая сенсографические данные /рисунок 87/, можно



**Рисунок 87.**

Динамическая сенсограмма больного Л-ва.

отметить, что уже после первых приемов андаксина на 2-й и 3-й дни меняется отношение больного к боли. Повышается порог боли и порог предела выносливости.

На четвертый день / 25.У.61г./ подготовки возрастает адаптация к боли: при утреннем замере адаптационная разница на пороге боли равна 20 вольт / 50 вольт при первом замере и 70 вольт при последних 3-х замерах/.

На пятый день премедикации до приема андаксина пороги несколько снизились: болевой порог до 50 вольт, порог предела выносливости до 60 вольт. После приема 0,4 г андаксина в результате адаптации порог боли достигает 60 вольт, порог выносливости 80 вольт.

На шестой день / 27.У.61г./ подготовки андаксином при утреннем замере пороги боли и выносливости высоки, а через 90 минут после приема андаксина при первом замере пороги снижаются. При динамическом исследовании порог боли и выносливо-

сти, в результате адаптации, достигают тех же цифр.

В день операции при утреннем замере пороги боли и выносливости остаются высокими. Через 90 минут после приема 0,6 андаксина резко повышается адаптация к боли как на пороге боли, так и на пороге выносливости: порог боли повышается до 100 вольт, а порог предела выносливости до 120 вольт.

На операционном столе порог боли и выносливости значительно снизились еще до начала оперативного вмешательства. Вероятно, понижение выносливости к боли произошло вследствие ожидания операционной травмы. В дальнейшем по ходу оперативного вмешательства порог боли и выносливости остаются стабильными. Снижение порога боли на 10 вольт регистрировалось во время наиболее травматичных моментов операции.

Необходимо отметить, что как и в предыдущих исследованиях тактильная чувствительность в течение всех дней подготовки практически не менялась.

Наиболее демонстративным является следующее наблюдение: больная Б-а, 34 лет. История болезни № 6557. /Клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.

Больная поступила в клинику госпитальной хирургии 19.V.61г. с жалобами на периодические ноющие боли в эпигастральной области, усиливающиеся после приема пищи. Считает себя больной с февраля 1961г. При клиническом обследовании диагностирован рак желудка.

Больная находится в крайне нервном напряжении, страдает бессонницей, категорически отказывается от операции, при упоминании о ней плачет.

22.у.61г. назначена подготовка андаксином. К исследованию относится боязливо, после тактильного раздражения/5 вольт/ отказалась от дальнейшего исследования. Через 90 минут после приема 0,4 г андаксина спокойно дает исследовать сенсорные пороги. Ночью спала хорошо. На второй и последующие дни стала спокойнее и активнее. Несмотря на общее успокоение после недельной премедикации страх перед операцией не исчез, согласна на операцию только под общим обезболиванием.

29.у.61г. операция- резекция желудка.

На операционном столе дала неожиданно сильную реакцию: мечется на столе, не дает фиксировать руки, требует только наркоза. После анестезии / 5-10 минут/ успокоилась и операцию, которая прошла без дачи наркотиков, перенесла спокойно. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана 12.у.1.61г. в удовлетворительном состоянии.

Сенсографические данные больной Б-ой представлены на рисунке 88.

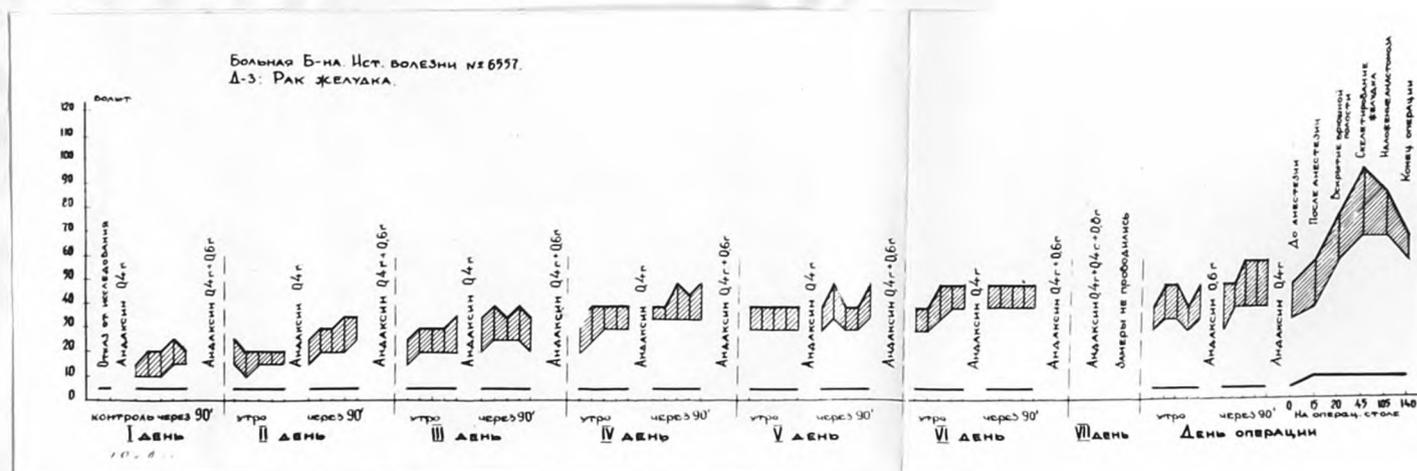


Рисунок 88

Динамическая сенсограмма больной Б-ой.

У данной больной в первый день после тактильного раздражения /5 вольт/ - отказ от дальнейшего исследования. Через 90 минут после приема 0,4 г андаксина больная дифференцирует тактильный, болевой порог и порог предела выносливости. Порог боли и порог выносливости очень низки, мал интервал выносливости.

На второй день подготовки после приема андаксина повышается адаптация к боли, увеличивается интервал выносливости,

На третий и в последующие дни еще больше повышаются порог боли и порог предела выносливости, а также возрастают адаптационные явления.

Однако, у данной больной, несмотря на объективно улучшенную картину изменения отношения к боли, начало оперативного вмешательства осложнилось тяжелой психической реакцией /требованием только наркоза, на который больная была настроена с самого начала /.

В дальнейшем наступила яркая адаптация к обстановочной травме и больная, у которой пороги перестроены андаксином, успокаивается и прекрасно переносит оперативное вмешательство.

При проведении клинико-фармакологического исследования мы не у всех больных отметили только положительный эффект от премедикации андаксином. У 2-х больных из 65 при курсовом назначении андаксина наблюдался отрицательный результат,

Больная М-ва, 32 лет. История болезни № 6123/клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/. Поступила в

клинику 10.у.61г. с жалобами на боли в эпигастральной области. Считает себя больной в течение 1 года, когда появились периодические боли после приема пищи. Последние месяцы боли беспокоили чаще. При обследовании диагностирован рак желудка, назначено оперативное лечение.

Больная внешне спокойна, но боится оперативного вмешательства.

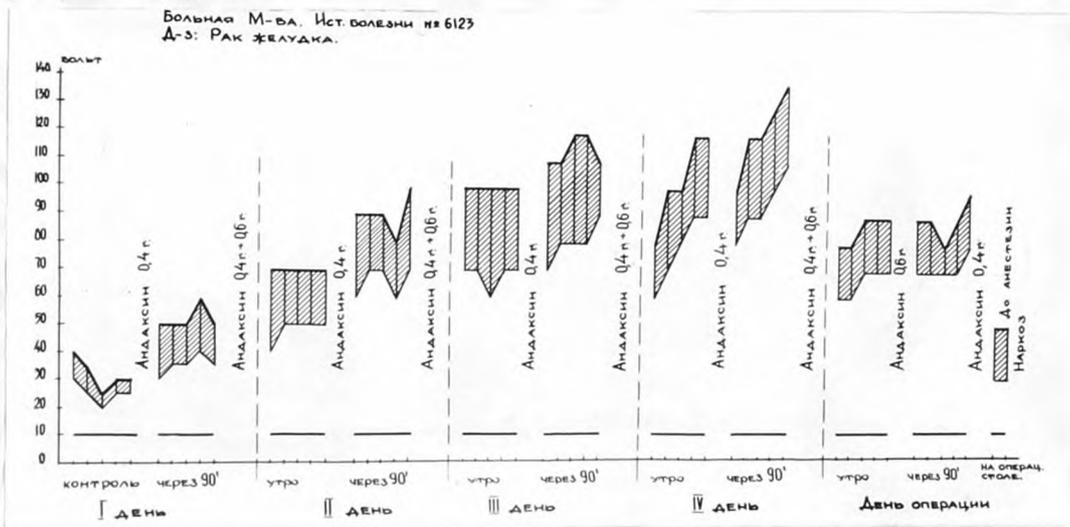
15.У.61г. назначена подготовка андаксином. Внешне в состоянии больной больших перемен не произошло, но с первого дня пороги боли и выносливости стали быстро нарастать.

Беспокойства, напряжения в дни подготовки не наблюдалось.

В день операции больная волнуется, насторожена. В операционную вошла со страхом, дрожит, лицо гиперемировано. На операционном столе во время анестезии стонет, просит дать наркотики. Инъекция 1 мм 1% раствора морфина эффекта не дала.

Операция - лапаротомия продолжена под общим обезболиванием.

Изменение сенсорных порогов представлено на сенсограмме /рисунком 89/.



**Рисунок 89**  
Динамическая сенсограмма больной М-ой

Сенсорные пороги при контрольном определении очень низкие, отмечаются суммационные явления. После приема 0,4 г андаксина пороги боли и выносливости стали быстро нарастать.

На второй день / 16.У.61г./ при утреннем замере порог боли повышен в среднем по отношению к контролю на 24 вольт / 24 вольт в контроле и 48 вольт при утреннем замере/, а порог выносливости - на 38 вольт /32 вольт при контрольном замере и 70 вольт при утреннем определении порога/.

На третий день подготовки после приема 0,4 г андаксина порог боли достигает 90 вольт, порог предела выносливости -120 вольт.

На четвертый день /18.У.61г./ повышение порога боли в среднем равно 70 вольтам / 24 вольт в контроле и 94 вольт после приема 0,4 г андаксина/, а повышение порога выносливости составляет 90 вольт / 32 вольт в контроле и 122 вольт после приема 0,4 г андаксина/, интервал выносливости увеличился на 20 вольт /8 вольт в контроле и 28 вольт через 90 минут после приема 0,4 г андаксина/.

В день операции /19.У.61г./ утром сенсорные пороги резко снизились. После приема 0,6 г андаксина практически не изменился тип реакции на боль, несколько больше выражена адаптация к боли.

На операционном столе до начала анестезии сенсорные пороги резко снизились. Порог выносливости упал с 140 вольт/1У день премедикации/ до 50 вольт на операцион-

ном столе. Порог боли снизился с 110 вольт / 1У день подготовки / до 30 вольт до анестезии.

Клиническое наблюдение и сенсографические данные свидетельствуют о большом влиянии отрицательных эмоций / обстановочной травмы / на отношение больных к боли. Андаксин в дни подготовки изменил тип отношения к боли. Однако, вид операционной, где оперировались другие больные, вызвал у больной резкое обострение болевой чувствительности, изменение типа отношения к боли. Влияние обстановочной травмы отразилось на поведении больной в виде волнения на операционном столе. Объективно это изменение состояния нашло подтверждение в обострении болевой чувствительности и снижении сенсорных порогов.

Анализируя этот случай с хорошей эффективностью андаксина в период премедикации и совершенно неудовлетворительный результат в момент оперативного вмешательства можно полагать, что эффект от андаксина адекватный степени нервного напряжения в предоперационном периоде, оказался совершенно в неадекватным в день операции.

Из данного положения возможны были 2 выхода: первый - продолжение андаксиновой премедикации до получения устойчивой перестройки типа отношения к боли, второй путь, который и был избран хирургами - переход на общее обезболивание. Возможно, что в этом случае увеличение дозы андаксина в процессе премедикации дало бы более благоприятный эффект.

### 7 группа больных

При проведении клинико-фармакологических исследований у группы больных / 10 человек / с высокими сенсорными исходными порогоми и большим интервалом выносливости премедикация эндоксином не проводилась. Все больные этой группы были спокойны в предоперационном периоде. Они знали о характере заболевания, были полны решимости лечиться. В их поведении отсутствовали патологические эмоциональные реакции.

У этих больных были выполнены следующие операции: струмэктомия у 3-х больных, лапаротомия у 2-х больных, резекция желудка у 4-х больных, аппендектомия у 1-го больного.

Приводим два наблюдения.

Больной Т-в, 35 лет. История болезни № 6772 /клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/.

Поступил в клинику 24.V.61г. Диагностирован полипоз пилорического отдела желудка, стеноз привратника.

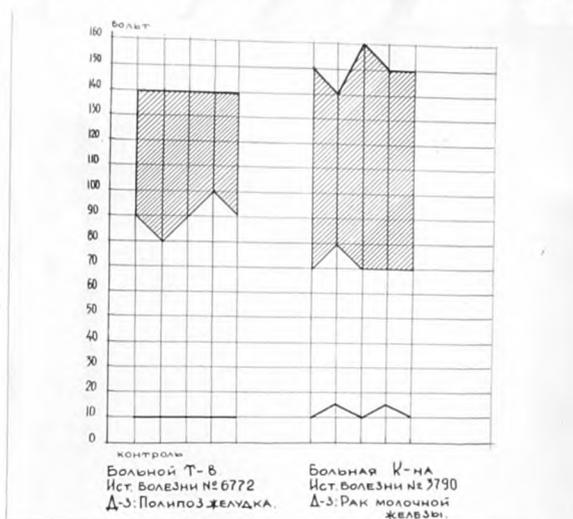
На предложенную операцию сразу согласился. В палате общителен с больными. Ночь перед операцией спал хорошо.

Контрольные сенсорные пороги высоки: ~~тактильный~~ порог - 10 вольт, болевой порог - в среднем 90 вольт, порог выносливости - 140 вольт, интервал выносливости 50 вольт.

/рисунок 90/.

На операционном столе больной спокоен, пульс 68 ударов в минуту, артериальное давление 120/70 мм давления ртутного столба. Операцию - резекцию желудка под местной

анестезией перенес хорошо. Послеоперационный период без осложнений. Выписан 17.1У-61г. в хорошем состоянии.



**Рисунок 90**  
Контрольные сенсорные пороги больного Т-а и больной К-ой.

Больная К-на, 37 лет. История болезни № 3790/клиника госпитальной хирургии лечебного факультета/. Поступила в клинику 19.Ш.61г. для оперативного лечения по поводу рака левой молочной железы.

При контрольном определении сенсорных порогов тактильный порог в среднем равен 12 вольтам, болевой порог 72 вольтам, порог предела выносливости - 150 вольтам /рисунок 90 /. Больная спокойно относится к предстоящему оперативному вмешательству, сон хороший. Во время операции - радикальная мастэктомия - поведение спокойное. Послеоперационное течение без осложнений, выписана 1.1У-61г. в удовлетворительном состоянии.

Спокойное поведение во время оперативного вмешательства у больных этой группы мы объясняем их сильным типом

/1У тип/ по отношению к боли. У этих больных, как правило, боль воспринималась поздно и очень хорошо переносилась, то есть выносливость к боли была хорошей.

Эти наблюдения показывают, что принцип определения типов отношения к боли, предложенный А.К.Сангайло, дает возможность объективно определить поведение больных во время операции под местной анестезией и, следовательно, выбрать соответствующий метод обезболивания.

### Анализ полученных результатов

Основное внимание при подготовке больных к операции должно уделяться подготовке психического состояния больного, так как нарушение эмоционального состояния оказывает значительное влияние на функцию различных органов. Известно, что у больных по мере приближения срока операции возрастает раздражительность, астения, страх перед операцией. Некоторые больные становятся подавленными, тревожными, плаксивыми, у них появляется упорная бессонница или поверхностный прерывистый сон с кошмарными сновидениями. Максимальное сжатие психики больного перед операцией является чрезвычайно важным фактором для предотвращения резкого нарушения физиологических функций организма, для обеспечения наиболее нормальных условий во время операции и относительно спокойного течения послеоперационного периода. Поэтому современное хирургическое обезболивание не ограничивается введением тех или иных средств непосредственно в операционной. Подготовка больных начинается задол-

го до операции.

Психическое состояние больных перед операцией и поведение их во время операции во многом зависит от их индивидуальных особенностей, от их принадлежности к тому или иному типу нервной деятельности, к тому или иному типу отношения к боли.

Выявление этих индивидуальных особенностей в предоперационном периоде имеет большое практическое значение. Почти у всех наших больных можно было отметить легкие отклонения в нервно-психической сфере - боязливость, преобладание чувства тревоги, опасения перед операцией, плохой сон. Особенно закономерно эти изменения отмечались у больных тиреотоксикозом.

Повышенную лабильность психики наших больных мы не имели оснований считать типологической, а относили ее за счет психической астенизации, зависящей от основного соматического заболевания. Поэтому наше клинико-фармакологическое исследование проводилось в двух направлениях: с одной стороны мы учитывали клинические данные, с другой - тип отношения к боли, чрезвычайно разнообразный у различных субъектов.

У всех больных, которым назначался андаксин, наблюдалось общее успокоение, улучшался сон, снималось угнетающее действие больничной обстановки, появлялось чувство уверенности в благополучном исходе оперативного лечения. Наряду с подавлением или снижением чувства страха перед операцией, с отчетливым седативным эффектом, андаксин

/мепротан/ изменяет отношение больных к болевым раздражениям.

Анализируя сенсографические данные мы установили, что андаксин в первую очередь повышает порог выносливости к боли, увеличивает интервал выносливости, а вторично отчетливо повышает и порог боли.

Под действием андаксина / мепротана/ значительно повышаются адаптационные явления, которые наблюдались в отдельных исследованиях, даже на операционном столе во время оперативного вмешательства.

После подготовки больных андаксином отношение к боли у больных к моменту оперативного вмешательства резко меняется. Степень перестройки типа отношения к боли, наступающая в предоперационном периоде, такова, что позволяет проводить оперативное вмешательство под местной анестезией и андаксином без применения других анальгетиков/ например группы морфина/.

Однодневное назначение андаксина, давая хорошее субъективное успокоение больных, недостаточно меняет тип отношения к боли.

Необходимо отметить, что 3-4 дневный курс премедикации андаксином, в большинстве случаев, является вполне достаточным для подготовки больных к оперативному вмешательству.

Характер изменения сенсорных порогов под действием андаксина зависит от исходных показателей: при низких

порогах / 1-й тип отношения к боли/ андаксин оказывает более яркий эффект, чем при высоких порогах / 1У тип отношения к боли/.

В наших исследованиях мы установили, что в первую очередь и рано развивается транквилизирующее действие андаксина, а объективная перестройка сенсорных порогов наступает значительно позднее.

Клинические наблюдения в предоперационном и операционном периодах, проведенные нами над 10-ю больными, относящихся к 1У типу отношения к боли/ с высокими болевыми порогами и большим интервалом выносливости/ позволяют нам сделать вывод, что эта группа больных не нуждается в премедикации в процессе подготовки к операции, если это позволяет характер оперативного вмешательства.

Проведенные клинические наблюдения и сенсографические исследования показали, что андаксин в сочетании с местной анестезией создает хорошие условия для проведения различных операций у неуравновешенных, впечатлительных больных с лабильной нервной системой. Наши наблюдения показывают, что премедикация андаксином безотказно дает благоприятный эффект при операциях по поводу зоба с явлениями тиреотоксикоза, при котором нервно-психические симптомы встречаются с большим постоянством. Мы вправе считать, что при операциях по поводу зоба применение андаксина безусловно показано.

Из побочных явлений мы наблюдали появление зуда у 2-х больных из 65, который быстро исчезал после отмены препарата.

Отсутствие противопоказаний к применению препарата, ярко выраженное транквилизирующее действие, способность нормализовать сон и снимать психическое напряжение, повышать выносливость к боли позволяют с успехом использовать андаксин / мепротан / в хирургической практике для премедикации, без дополнительного использования препаратов группы морфина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из основных проблем современной фармакологии является изучение лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему.

Широко ведутся клинико-экспериментальные исследования нейротропных средств. Среди этих веществ группа транквилизаторов приобретает все большее распространение. Особенно большое внимание уделяется изучению и изысканию транквилизаторов в отделе фармакологии ИИМ АМН СССР, руководимом действительным членом АМН СССР профессором С.В.Аничковым и в институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР, руководимом действительным членом АМН СССР профессором В.В.Закусовым.

Представитель группы транквилизаторов- мепротан/мепробамат, андаклин и другие/ имеет несомненный интерес для медицинской практики. Фармакологические свойства этого препарата явились предметом изучения многими зарубежными лабораториями и клиниками. В литературе имеется много работ о применении этого препарата как атарактика, антиконвульсивного и расслабляющего средства. Большинство работ носит или чисто экспериментальный или чисто клинический характер. Отсутствуют клинико-фармакологические работы с объективной оценкой влияния мепротана /мепробамата/ на человеческий организм.

В отечественной литературе пока имеются только единичные работы по исследованию и клиническому применению мепротана. В практике отечественной анестезиологии этот препарат пока не нашел широкого применения.

Благодаря применению мепротана в анестезиологии как успокаивающего средства приобрел актуальность вопрос об изучении его анальгетических свойств.

Отсутствие прямых экспериментально подтвержденных указаний на анальгетическую активность мепротана, представляющую несомненный практический интерес, и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Анальгетические свойства мепротана изучались на животных, основное внимание было уделено исследованию его действия как на здоровых людях-добровольцах, так и на больных в процессе подготовки их к оперативному вмешательству. Важность клинико-фармакологического исследования анальгетических свойств мепротана обусловлена специфичностью реакции человека на боль, отличную от реакции животных.

В своей работе мы использовали, с одной стороны, сравнительно-фармакологический принцип исследования с последующим переносом работ от лабораторных к клинико-фармакологическим исследованиям, с другой стороны- разнообразие методических приемы для более полного изучения анальгетического эффекта.

Результаты опытов, проведенных на крысах методиками механического и электрического раздражения, а также методикой хронаксиметрии, показывают, что мепротан в дозах 0,05 ; 0,1 ; 0,15 и 0,2 г/кг веса животного обладает ясно выраженным анальгетическим действием.

Нами установлено, что дозы 0,004 ; 0,01 ; 0,02 и 0,04 г/кг веса животного являются подпороговыми, так как вызываемое ими среднее повышение порогов боли лежит в пределах физиологических колебаний .

Доза мепротана 0,05 г/кг вызвала ясное увеличение болевого порога при исследовании как методикой механического, так и методикой электрического раздражения в 16 случаях из 20, то есть у 80% подопытных животных . При исследовании методикой хронаксиметрии отмечено увеличение " времени раздражения" в 15 опытах из 20, то есть в 75%. Это дает основание предположить, что мепротан способен подавлять суммационную способность нервных центров, что является характерным для обезболивающих средств / В.В.Закусов, 1953/.

На основании результатов опытов можно считать, что доза мепротана 0,05 г/кг веса животного является пороговой анальгезирующей .

Сравнивая результаты, полученные тремя выше перечисленными методиками, мы видим, что при введении двойной пороговой дозы / 0,1 г/кг / мепротана нарастает как сила, так и продолжительность действия , по сравнению с пороговой дозой.

Наибольшей анальгетической активностью из всех исследованных доз обладает доза 0,15 г/кг. Максимальное увеличение порога боли при механическом и электрическом раздражении почти совпадает / на 150% и 140 %/. То, что доза 0,15 г/кг является наиболее активной подтверждается и методикой хронаксиметрии .

Обезболивающее действие мепротана в дозе 0,2 г/кг значительно слабее, чем в дозе 0,15 г/кг и в первой половине исследования приближается к эффекту от дозы 0,05 и 0,1 г/кг, а во второй половине приближается к эффекту от дозы 0,15 г/кг.

Таким образом, с увеличением дозы мепротана до 0,2г/кг мы получили снижение анальгетического эффекта. Наши данные совпадают с исследованием Симона / *Simon J.*, 1958/, который при увеличении дозы мепробамата получил не антагонистический, а синергический эффект со стрихнином. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

Максимальное анальгетическое действие исследуемых доз тремя методиками проявляется в промежутке между 75 и 120 минутами.

Для того, чтобы перейти к исследованию действия мепротана в клинике на больных, мы считали необходимым вначале изучить влияние мепротана на пороги болевой чувствительности и моторную рефлекторную реакцию на болевое раздражение на здоровых людях-добровольцах. Для этого мы использовали методику мотосенсографии / А.К.Сангайло/, которая позволяет изучать ощущение боли в динамике при дозированном по силе и времени раздражении с одновременной регистрацией моторной реакции при нарастающем раздражении.

Как показало исследование болевой чувствительности методикой мотосенсографии, мепротан в дозе 0,4 г при приеме внутрь в 70%, а в дозе 0,8 г в 80% вызывает обезболивающее действие, то есть повышение порогов боли и

выносливости с увеличением интервала выносливости, Тактильная чувствительность под действием мепротана практически остается неизменной.

Повышение порогов боли и выносливости, увеличение интервала выносливости после приема 0,4 и 0,8 г мепротана представлены в таблице 10.

Таблица 10.

		Доза 0,4 г		Доза 0,8 г	
		Средние из 20	Средние из 14 положит.	Средние из 20	Средние Из 16 положит.
Повышение в вольт	Порог боли	6	10	12	15
	Порог выносливости.	10	17	14	19
	Интервал выносливости.	4	7	2	4

При исследовании дозы 0,4 г порог болевой чувствительности в среднем из 20 исследований повысился на 6 вольт /22 вольта в контроле и 28 вольт через 90 минут после приема мепротана/, порог предела выносливости- на 10 вольт / 42 вольта в контроле и 52 вольта через 90 минут после приема мепротана/, интервал выносливости увеличился на 4 вольта/ 20 вольт в контроле и 24 вольта после приема мепротана/. В 14 положительных случаях порог боли повысился в среднем на 10 вольт, порог предела выносливости- на 17 вольт, а интервал выносливости увеличился на 7 вольт.

С увеличением дозы мепротана до 0,8 г был получен более выраженный анальгетический эффект. Так, порог боли после приема 0,8 г мепротана в среднем по данным из 16 положительных случаев повысился на 15 вольт, порог предела выносливости - на 19 вольт, а интервал выносливости увеличился на 4 вольта.

Из полученных данных следует, что мепротан в этих дозах вызывает как пассивную / повышение порогов боли и выносливости / , так и активную / преобладание повышения порога выносливости над порогом боли , то есть увеличение интервала выносливости / анальгезию.

Другим проявлением действия мепротана, которое мы получили при исследовании на здоровых людях-добровольцах, является его угнетающее действие на моторную безусловную реакцию при болевых раздражениях как в случаях выраженного анальгетического действия, так и в случаях с отсутствием изменения сенсорных порогов.

В связи с изменением болевых порогов под действием мепротана , нам представлялось интересным выяснить ограничивается ли действие мепротана только влиянием на болевые ощущения или он влияет и на функцию других анализаторов.

Нами поставлены серии исследований, выясняющие характер воздействия мепротана на восприятие света, звука и тактильных ощущений. Исследование проводилось с использованием методики телехронорефлексометрии на здоровых людях-добровольцах.

При исследовании 0,2 и 0,4 г мепротана в большинстве случаев при ответе ключом и при ответе словом получено увеличение скорости и уменьшение длительности ответа на различные формы раздражения.

При исследовании 0,8 г мепротана в отличие от 0,2 и 0,4 г наблюдалось в большинстве случаев замедление скорости и длительности ответа при трех формах раздражения.

Анализируя средние данные действия мепротана на восприятие световых, звуковых и тактильных раздражений, можно сказать, что в небольших дозах мепротан увеличивает быстроту и точность ориентировки. Наши данные совпадают с положением А.В.Вальдмана /1961/ о том, что некоторые анальгетики в малых дозах, нарушая восприятие болевой чувствительности, не влияют или даже обостряют иные виды чувствительности.

С увеличением дозы мепротана до 0,8 г появляется тенденция к замедлению скорости восприятия на световое, звуковое и тактильные раздражения.

Одним из основных моментов в работе было клинико-фармакологическое исследование действия мепротана / андаксина / на пороги болевой чувствительности у больных при подготовке их к оперативному вмешательству, а также выяснение соотношения транквилизирующего действия и изменения порогов болевой чувствительности, получаемые в клинических условиях. Именно это исследование, наряду с экспериментальными и клиническими наблюдениями, дает право делать окончательное заключение о практической пригодности нового препарата и охарактеризовать его действие.

При проведении премедикации мепротаном /андаксином/ в клинике мы учитывали у больных как объективные, так и субъективные показатели: изменение гемодинамики, характер и продолжительность сна, общее поведение больных. Одновременно с этим получали сенсограммы больных и учитывали изменение чувствительности и выносливости к боли.

Для подготовки мепротаном мы брали тех больных, операция которым должна была проводиться под местной анестезией. Исследование веществ, применяемых для премедикации при местной анестезии важно еще и потому, что несмотря на увеличение за последние годы удельного веса наркоза, местная анестезия остается ведущим видом хирургического обезболивания громадного большинства наших хирургических стационаров.

Проведение премедикации больным, которые должны были оперироваться под местным обезболиванием, давало нам возможность проследить действие мепротана не только в дни подготовки, но и непосредственно во время операции.

У всех больных, которым мы проводили премедикацию андаксином, можно было отметить отклонения в нервно-психической сфере - боязливость, преобладание чувства страха, тревоги, опасения перед операцией, плохой сон. Особенно эти изменения отмечались у больных с тиреотоксикозом.

Применяя препарат в клинике, мы убедились в хорошем транквилизирующем и анальгезирующем действии мепротана. У всех больных, которым назначался мепротан /андаксин / наблюдалось общее успокоение, улучшался сон, снималось угне-

тающее действие больничной обстановки. У них уменьшался или полностью исчезал страх перед операцией. Больные спокойно относились к операции даже в тех случаях, где до применения мепротана из-за боязни категорически от нее отказывались. У сильно возбудимых больных, у которых общепринятые успокаивающие и снотворные средства ранее не оказывали положительного действия, назначение мепротана оказывало хороший эффект.

Клинические наблюдения показывают, что премедикация андаксином безотказно дает благоприятный эффект при операциях по поводу зоба с явлениями тиреотоксикоза, при котором нервно-психические симптомы встречаются с большим постоянством.

Некоторые больные отмечали появление чувства безразличия к окружающей обстановке, которое сохранялось даже во время операции.

Одновременно с транквилизирующим эффектом от премедикации андаксином / мепротаном / мы констатировали объективно перестройку чувствительности / изменение типа отношения к боли /. Наши исследования показали, что структура болевой чувствительности у людей очень разнообразна. При проведении сенсографических исследований мы придерживались классификации типов отношения к боли / I, II, III, IV / , предложенной А.К.Сангаило.

Сенсографически нами установлено отчетливое анальгезирующее действие мепротана, которое проявляется особенно при курсовом назначении препарата.

При назначении мепротана, в первую очередь, значительно повышается порог предела выносливости, увеличивается интервал выносливости, а затем вторично повышается порог восприятия боли. Под действием мепротана повышается адаптация к болевым раздражениям, снимаются явления суммации. Степень перестройки типа отношения к боли, наступающей в предоперационном периоде, такова, что позволяет проводить оперативное вмешательство под местной анестезией и андаксином без применения других анальгетиков.

Однодневное назначение андаксина, давая успокоение больным, недостаточно меняет тип отношения к боли.

Мы установили, что в первую очередь рано развивается транквилизирующее действие андаксина, а перестройка сенсорных порогов наступает значительно позднее.

Необходимо отметить, что трехчетырехдневный курс премедикации андаксином, в большинстве случаев, является вполне достаточным для подготовки больных к оперативному вмешательству.

Характер изменения сенсорных порогов под действием андаксина зависит от исходных показателей: при низких порогах /1 тип отношения к боли / андаксин оказывает более яркий эффект, чем при высоких / 1У тип отношения к боли/.

Клинические наблюдения в предоперационном и операционном периодах, проведенные нами над 10 больными, относящимися к 1У типу отношения к боли / с высокими болевыми

порогами и большим интервалом выносливости/ , показывают, что , если это позволяет характер оперативного вмешательства, эта группа больных не нуждается в премедикации в процессе подготовки к операции.

При проведении клинико-фармакологических исследований не у всех больных получен положительный результат от премедикации андаксином. У двух больных из 65 при курсовом назначении андаксина наблюдался отрицательный результат, когда в период премедикации эффект от андаксина оказался совершенно неадекватным степени напряжения в день операции. В день операции это выразилось в волнении больных и в резком обострении болевой чувствительности, снижении сенсорных порогов.

Контроль за сердечно-сосудистой системой показывает, что андаксин не изменяет артериального давления и частоты пульса. При наличии у больных тахикардии и повышенного артериального давления на фоне нервного напряжения наблюдается урежение пульса на 10- 20 ударов в минуту и снижение артериального давления на 15- 20 мм давления ртутного столба. Этим изменениям обычно сопутствует общее успокоение больных. Гемодинамические изменения мы объясняем хорошо выраженным транквилизирующим действием препарата.

Токсических явлений от приема описанных доз андаксина у здоровых людей мы не наблюдали. В хирургической клинике у больных не было отмечено побочного действия андаксина, за исключением появления зуда у двух больных, который быстро исчез после отмены препарата.

Анализируя результаты наших экспериментальных и клинико-фармакологических исследований можно считать доказанным наличие у мепротана отчетливого анальгетического действия, способности перестраивать тип отношения к боли, снимать явления суммации и повышать адаптацию к боли.

Результаты мотосенсографических и телехронорефлексометрических исследований показывают, что при наличии у мепротана отчетливого анальгетического действия, восприятие светового, звукового и тактильного раздражения изменяется им незначительно.

Следовательно, болеутоляющее действие мепротана не связано с общим угнетением функции центральной нервной системы.

Так как ощущение боли связано с корковым восприятием, то возможно предположить, что анальгетическое действие мепротана преимущественно связано с повышением выносливости к болевому ощущению /неспецифическая анальгезия по терминологии нашей лаборатории/.

За это говорят и наши параллельные наблюдения за транквилизирующим действием и динамикой изменения порогов, когда первично развивается транквилизирующий эффект, вторично - анальгетическое действие.

Это обстоятельство, думается нам, должно быть учтено в клинической практике.

Проведение премедикации мепротаном под контролем сенсографии позволяет правильно организовать индивидуальную подготовку больных к оперативному вмешательству и обеспечить адекватный эффект от мепротана.

Мы полагаем, что установление нами факта и характера анальгезирующего действия мепротана, дает основание к расширению имеющихся рекомендаций о использовании его в различных областях медицины, основанных до настоящего времени преимущественно на его транквилизирующем действии.

Несомненно, мепротан является ценным препаратом и заслуживает более широкого применения в клинической анестезиологии.

## ВЫВОДЫ

1. Мепротан в эксперименте на животных обладает ясно выраженной анальгетической активностью.

2. У здоровых людей мепротан оказывает обезболивающее действие.

3. У больных мепротан / андаксин / вызывает более яркую анальгезию.

4. Транквилизирующее действие от премедикации мепротаном развивается раньше, чем удается констатировать объективно перестройку чувствительности / изменение сенсорных порогов /. Вследствие этого однократное назначение мепротана, давая успокоение больных, большей частью оказывается недостаточным для перестройки типа отношения к боли.

5. Курсовое назначение мепротана у больных перестраивает тип отношения к боли: повышает порог боли, в еще большей степени - порог предела выносливости, вследствие чего увеличивается интервал выносливости. Под действием мепротана повышается адаптация к болевым раздражениям, снимаются суммационные явления.

6. Отчетливый анальгетический эффект мепротана, получаемый при премедикации, позволяет проводить оперативное вмешательство под местной анестезией без применения других анальгетиков.

7. Мепротан, угнетая у человека восприятие болевой

чувствительности и рефлекторную моторную реакцию на боль, не изменяет восприятие звуковых, световых и тактильных раздражений.

8. Больные, обладающие сильным по отношению к боли типом / 1у / не нуждаются в премедикации мепротаном.

9. Принцип подконтрольной анальгезии обеспечивает правильный отбор больных для премедикации и контроль за полноценностью ее проведения.

10. Препарат в исследованных дозах не токсичен и не вызывает побочных явлений.

11. Наши данные о наличии у мепротана ясно выраженного анальгетического эффекта расширяют клинические возможности применения препарата.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

на русском языке

1. АНИЧКОВ С.В.  
ДЕНИСЕНКО П.П. - Холинолитики центрального действия и возможности их клинического применения.  
К. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Медгиз, 1962.
2. БАНЩИКОВ В.М.  
РОМАНОВА И.С.  
БОБРОВА И.Н. - О лечебном действии лекарственного препарата андаксина при некоторых формах психических заболеваний. В кн. Терапия психических заболеваний. Труды 1-го Московского ордена Ленина Медицинского института имени И.М. Сеченова, 1961.
3. БЕЛЕНЬКИЙ М.Л. - Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Издательство Академии Наук Латвийской ССР. Рига, 1959.
4. БОКСЕР О.Л.  
РУМЯНЦЕВ Л.И. - Краткое описание и инструкция по эксплуатации телехронорефлексометра ТХР-56. Серпухов, 1958.
5. БУСАЛОВ А.А. - Физиологические обоснования некоторых вопросов хирургии. Медгиз, 1958.
6. ВАЛЬДМАН А.В. - Влияние анальгетиков на процессы торможения в центральной нервной системе при раздражении внутренних органов. Диссертация, докт., Ленинград. 1957.
7. ВАЛЬДМАН А.В. - Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Ленинград, 1961.

8. ВИНОГРАДОВ В.М.  
ДЬЯЧЕНКО П.К. - Основы клинической анестезиологии.  
/ Общая анестезиология/.  
Медгиз, 1961 .
9. ВИХРИЕВА М.П. - К фармакологии мепротана  
/предварительное сообщение/.  
III Уральская конференция физиологов,  
биохимиков и фармакологов. Тезисы  
докладов г.Ижевск, 1960 .
10. ВИХРИЕВА М.П. - Клинико-фармакологическая оценка  
мепротана.  
Материалы IX Всесоюзной фармаколо-  
гической конференции  
г.Свердловск, 1961 .
11. ВИХРИЕВА М.П., - Влияние мепротана на сенсорные поро-  
ги и моторную реакцию человека.  
Сборник работ Медицинского инсти-  
тута. Выпуск 35, Свердловск, 1962 .
12. ВИХРИЕВА М.П., - Влияние мепротана на болевую чувст-  
вительность животных.  
Сборник работ Медицинского инсти-  
тута. Выпуск 35. Свердловск, 1962 г
13. ВИХРИЕВА М.П., - Влияние мепротана на различные  
ощущения человека.  
Материалы X Всесоюзной фармаколо-  
гической конференции.  
г.Волгоград, 1962 .
14. ВИХРИЕВА М.П., - Экспериментальное и клинико-фар-  
макологическое исследование мепротана / андаксина/.  
Фармакология и токсикология.  
1962 , № 4 , 411-419.
15. ГОРБАШОВА М.П. - Оценка скополамина как анальгетика  
в сравнительно фармакологическом  
освещении.  
Материалы IX Всесоюзной фармако-  
логической конференции, Свердловск.  
1961 .

16. ГРИШИНА В.М. - Фармакология фенамина .  
Дисс. канд. Молотов, 1946 .
17. ЗАКУСОВ В.В. - Фармакология нервной системы.  
Кн. М., 1953.
18. ЗАКУСОВ В.В. - фармакология.  
М., 1960 .
19. ИВАНОВСКАЯ Т.В. - Влияние стрихнина на высшую  
нервную деятельность человека.  
Дисс. канд. Молотов, 1950. .
20. КУЗИНА Н.В.  
РУДАЯ С.С. - Влияние мепробамата и его комбинации  
с пирамидоном на порог болевой чувствительности.  
Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции,  
Свердловск, 1961 .
21. ЛИБЕРМАН С.С.  
ГАЛЕНКО В.Е. - Мепротан - препарат с успокаивающим  
действием.  
Мед.пром-ть СССР, 1960 ,  
№ 5 , 54-55.
22. МАШКОВСКИЙ М.Д. - Лекарственные средства.  
Медгиз, 1960 .
23. МОЛОДЕНКОВ М.Н.  
СМЕР Н.А.  
КАЦМАН М.Д. - Клиническое применение андаксина  
вместе с промедолом у больных  
в неотложной хирургии.  
Хирургия, 1961, № 11, 111-114.
24. МЫШКИН Н.Н. - К характеристике промедола как  
анальгетика.  
Дисс. канд., Свердловск, 1957 . .
25. НАЗАРОВА З.А. - К вопросу о влиянии спермина на  
центральную нервную систему  
человека.  
Дисс. канд., Молотов, 1954 .

26. НАСОНОВ Д.Н.  
РОЗЕНТАЛЬ Д.Л. - Фактор времени при оценке  
возбудимости тканей.  
Физиол. журнал СССР, 1953,  
т.36, 4.
27. ПЕТРОВА М.К. - Новейшие данные о механизме  
действия солей брома на высшую  
нервную деятельность и о терапев-  
тическом применении их на экспе-  
риментальных основаниях.  
М. 1935, 10-16.
28. РОСЛАВЛЕВА Н.Г. - О новом отечественном препара-  
те- мепротан.  
Экспериментальная хирургия и  
анестезиология, 1961, № 2,  
46-48.
29. САНГАЙЛО А.К. - Материалы к фармакологии централь-  
ной нервной системы.  
Дисс., докт., Молотов, 1942.
30. САНГАЙЛО А.К. - Мотосенсография /отдельный от-  
тиск из Трудов Молотовского меди-  
цинского института/ выпуск XXI,  
Молотов, 1942.
31. САНГАЙЛО А.К. - О типах реакции на боль и их  
значение.  
Тезисы III Всесоюзной конферен-  
ции патофизиологов,  
Свердловск, 1960.
32. САНГАЙЛО А.К. - О принципе подконтрольной аналь-  
гезии в анестезиологии.  
В книге Новые методы диагностики,  
лечения и профилактики важней-  
ших заболеваний.  
Тезисы докладов, М., 1961.
33. САНГАЙЛО А.К.  
ВИХРИЕВА М.П. - Некоторые вопросы фармакодинамики  
мепротана.  
Научная конференция, посвященная  
фармакологии и клиническому при-  
менению транквилизаторов. Тезисы  
докладов, Ленинград, 1960.

34. САНГАЙЛО А.К.  
СТРЕЛКОВ Р.Б. - Новый вариант исследования болевой чувствительности с помощью хронаксиметра. Сборник работ медицинского института. Выпуск 35, Свердловск, 1962.
35. СТРЕЛКОВ Р.Б. - Оценка обезболивающих свойств изопромедола. Дисс. канд., Свердловск, 1959.
36. ШТЕРНБЕРГ Э.Я. - Медикаментозное лечение психозов /обзор иностранной литературы/. Неврология и психиатрия им.С.С. Корсакова. том X, выпуск 4, 1960.
- Переводная
37. БАРЛОУ Р. - Введение в химическую фармакологию. Под редакцией М.Л.Беленьюго. Кн. М.1959, 103-116.
38. БЕССЕРМЕНИ З. - К вопросу о применении и терапевтической оценке атарактических средств. Венгерская медицина. 1961, № 1, 33-41.
39. КРАНЦЛ Д.А.  
ЛИМ Р.К. - Оценка седативных и наркотических средств. В кн. Некоторые вопросы современной физиологии, М.1959.

40. ADATIA M.D. - The Use of Meprobamate in Pregnancy. Current Med.Pract., 1958, 3, N2, 80-83.
41. ALEXANDER L. - Chemotherapy of Depression. Use of meprobamate combined with benactyzine (2 dimethyl aminodethyl benzilate) hydrochloride. J.A.M.A., 1958, 166, N9, 1019-1023.
42. AITINLI A.,  
GOETNER E. - Zur Wirkung des Meprobamates auf die Wehentätigkeit und die Verhaltensweise unter der Geburt. Münch.med.Wschr., 1958, N50, 1972-1974.
43. AMATO A.,  
CINIGLIO G.,  
DE RENZIS A. - Sull'uso del meprobamate parenterale in ortopedia e traumatologia. Gazz.internaz.med.e chirurgia, 1957, 62, N24, 3502-3509.
44. ASSI ALDO - Studio clinico e considerazioni generali sulle possibilita di impiego dei considerazioni generali "farmaci tranquillizzanti"- meprobamati in chirurgia generale ed in traumatologia. Minerva med. 1957, 48, N46, 2034-2039.
45. BALDUINI M. - Prime esperienze cliniche con meprobamate nuova sostanza ad azione sedativa. Farmaco Ed.prat., 1956, II, N10, 565-570.
46. BALK HERMAN - Feinmotorische Untersuchungen zur Wirkung der Meprobamate auf die muskulare Funktion Während der Geburt. Diss.Vorgelegt von München 1960.
47. BAIRD H.M. - A Comparison of Meprospan (sustained action meprobamate capsule) with other tranquilizing and relaxing agents in children. J.Pediatr. 1959, 54, N2, 170-175.
48. BAYLON H., COIRAULT R.,  
CHAMBON P., CAUSSE R.,  
PERIER M. - Le meprobamate et les indications en pathologie generale. Presse med., 1958, 66, N64, 1438-1440.
49. BELAFSKY H.S.,  
BRESLOW S., SHANGOLD I. - Meprobamate in Pregnancy. I. Obstetr. and Gynecol., 1956, 9, N6, 703-706.
50. BENETAZZO B.,  
MOROCUTTI C. - Un nuovo medicamento tranquillizzante il meprobamate. Lavoro neuropsich. 1956, 18, N3, 693-702.
51. BERGERF M. - The Pharmacological Properties of 2-methyl, 2n-propyl, 1-3Propandioli Dicarbomate (Miltown). A. New Inter. Blocking Agent J. Pharmacol. & Exptl. Therap., 1954, 112, 413-423.

52. BERGER F.M., ALSTADKIN M., LUDWIG B.I., MARGOLIN S., POWELL L.S. - Unusual Muscle Relaxant and Analgesic Properties of N-isopropyl-2 methyl-2n-propyl-1,3 propandioli dicarbamate (carisoprodol). J.Pharmacol.and Exptl.Therap.1959, 127,NI,66-74.
53. BERGER F.M., CAMPBELL G.L., HENDLEY C.D., LUDWIG B.I., LYNES P.E. - The Action of Tranquilizers on brain potentials and serotonin. Ann.N.Y.Acad.Scient.,1957,66,N3, 686-694.
54. BONO F.,GAZZANIGA M. - L'impiego dell'associazione meprobamato-prometazine-meperidin in pre-anestesia. Minerva anest.,1959,25,N5,211-215.
55. BURBUS J.C. - Study of Effect of Miltown (2 methyl, 2n propyl,1-3 propandioli Dicarbamate) on Psychiatric States. J.A.M.A.,1955,157,1596-1598.
56. BOYD L.J.,CAMMER L., MULINOS N.G.,HUFFERT V. - Meprobamate Addiction. J.A.M.A.,1958,168,NI4,1839-1843.
57. BUSNEL R.G.,LEHMANN A., BUSNEL M. - Etude de la crise audiogene de la souris comme test psychopharmacologique. Son application aux substances de type "tranquilliseur". Arch.biol.med.Ann.rech.med.1958,6, N9,749-762.
58. CAPORALE A., DE BENEDETTI M. - L'impiego del 2 metil,2n propil, 1,3 propandiolo di carbamate in pazienti sottoposti a trazione trauscheletrica. Minerva Anestesiol 1957,23,NI0,285-286.
59. GASTROVILLI G., GINOULHIAC R.,MERLI G.Z. - Il meprobamato alcune indicazioni del suo uso in medicina interna.Studio clinico sperimentale. Minerva med.,1956,2,N88,1465-1474.
60. CHAUCHARD P.,MAZOUÉ H. - Recherches sur le mode d'action cortroplogique de quelques substances psychotropes. Compt.Rend.Soc.Biol.1956,150,NI, 158-160.
61. CHIN L.C.,SWINYARD E. - Pentylenetetrasol seizure threshold in meprobamate and phraglycodol treated mice. J.Amer.Pharmac.Assoc.,1958,48,NI,6-8.
62. CHARLES N. - Meprobamate idiosyncrasy. Arch.Intern.Med.1958,102,N4,584-593.

63. CIGALA P. - Osservazioni sull'impiego del meprobamato con particolare riguardo agli stati ansiosi di soggetti enteropatici.  
Minerva med., 1956, 2, N88, 1463-1464.
64. COLLOMB H.,  
MILETTO G. - La place du meprobamate dans la therapeutique neuro-psychiatrique.  
Presse med., 1957, 65, N69, 1150-1152.
65. CURONE A. - Il meprobamato in travaglio di parto.  
Gazz. med. ital., 1958, 117, N8, 349-350.
66. DAMIA G., FANTONI A. - Possibilita d'impiego del meprobamato in chirurgia.  
Minerva med., 1956, 2, N88, 1474-1476.
67. EISENBERG S.H.,  
NEVIASER J.S. - The Use of Meprobamate in the Treatment of Skeletal Muscle Spasm.  
Ann. N.Y. Acad. Scient. 1957, 67, N10, 853-858.
68. ERMIGLIA G. - Sull'impiego del meprobamato in ginecologia.  
Minerva med., 1956, 2, N88, 1477-1478.
69. FINK G., SWINYARD E. - Modification of Maximal Audiogenic and Electroshock Seizures in Mice by Psychopharmacologic Drugs.  
J. Pharmac. & Exptl. Therap. 1959, 127, N4, 318-324.
70. FLORIS V.,  
RAMBELLI - L'impiego del 2-metil, 2n propil, 1-3 propandiol dicarbamato in psichiatria.  
Minerva med., 1959, 2, N88, 1455-1457.
71. FRANCESCHINI G.,  
DIMITRI E. - Il meprobamato in anestesia. Esperienze cliniche su 100 casi.  
Minerva anesthesiol. 1958, 24, N3, 95-98.
72. FROMMEL E., FLEURY C. - De la potentialisation de l'effet dormit-  
des barbituriques par le meprobamate.  
Etude experimentale.  
Helv. physiol. pharmacol. acta 1957, 15, N4, 426-430.
73. GABRIELE G. - Ricerche farmacologiche sulla tossicita del meprobamato.  
Folia. med., 1958, 41, N10, 1029-1042.
74. GANGLOFF H. - Effect of phenaglycodal and meprobamate on spontaneous brain activity, evoked EEG arousal and recruitment in the cats.  
J. Pharmacol. & Exptl. Therap. 1959, 126, N1, 30-40.

75. GARDNER A. - Meprobamate - a clinical study.  
Amer.Psychiatr.,1957,114,N6,524-526.
76. GARRETT J.,  
OSWALD W.,FERRAZ A. - Peripherie Wirkung von Meprobamat.  
Arzneimittel-Forsch 1958,8,N8,511-513.
77. GATTUSO R.,  
NICOLETTI F. - Studio clinico ed electroencefalografico  
sul meprobamato.  
Acta neurol.,1958,13,NI,36-43.
78. GALFERIN A.,  
PAYTON O. - Evaluation of Equanil as Adjunct to  
Physical Therapy for Children with  
Severe Cerebral Palsy.  
Physical Therap.Revue,1959,39,N6,  
383-388.
79. GLASSON B. - Essai de classification des tranquilli-  
sants.  
Rev.med.Suisse romande,1959,78,N7,  
419-435.
80. GNATZI H. - Beherrschung von Krampfzuständen bei  
Tetanus durch Verabreichung von Mepro-  
bamaten.  
Münchener med.Wochenschr.,1960,102,N9,  
459-460.
81. GRANA E.,LILLA L. - Studio delle interazioni traserotonia  
e meprobamato.  
Farmaco Ed.Scient.,1957,12,NI2,  
1025-1032.
82. GREENBERG,LASTER,  
DORR - An Evaluation of Meprobamate in the  
Treatment of Alcoholism.  
Ann.N.Y.Acad.Scient.,1957,67,NI0,  
816-819.
83. GUTIERREZ I.R. - Meprobamatos e hipnogenos no barbitu-  
ricos en la preanestesia.  
Semana med.,1958,112,N2,59-62.
84. HAUSCHILD F. - Pharmakologie und Grundlagen der Toxi-  
kologie.  
Leipzig,1960,870-894,
85. HENDLEY C.D.,LYNES T.  
BERGER F.M. - Effect of 2-methyl-2n-propyl-1,3-pro-  
pandiol dicarbamate (Miltown) on the  
central nervous system.  
Proc.Soc.Exp.Biol.,1954,87,NI,608.
86. HINTON I.M. - A Controlled Trial of Meprobamate in  
Anxious Out-Patients.  
J.Neurol.,Neurosurg.and Psychiatry,  
1958,21,N4,301-304.
87. HOLLIDAY A.R.,  
DILLE I. - The Effects of Meprobamate,Chlorproma-  
zine,Pentobarbital and a Placebo on a  
Behavioural Task Performed under Stress.

- conditions.  
J.Comparat.Physiol.Psychol.,1958,51,  
N6,811-815.
88. HUNT H.F. - Some Effects of Meprobamate on Condi-  
tioned Fear and Emotional Behaviour.  
Ann.N.Y.Acad.Scient.1957,67,N10,  
712-723.
89. INGALLS JAMES W.Jr. - A Study of Meprobamate Curare Interactio  
GREENBERG L. tion.  
J.Amer.Pharm.Assoc.,1959,48,N9,513-515.
90. KAMINSKY A. - Il metil-propil propanediol-dicarbama-  
SEVINSKY B., to oin dermatologia.  
KAPLAN A. Minerva med.,1956,2,N88,1478-1480.
91. KARLI P. - Action de substances dites "tranquilli-  
santes" sur l'agressivite interspeci-  
fique rat-souris.  
Compt.rend.Soc.biol.,1959,N3,467-469.
92. KATZ B.E. - Education of Cerebral Palsied Children.  
J.Pediatr.,1958,53,N4,467-475.
93. KINNARD J., - A Preliminary Procedure for the Evalu-  
CARR C.I. ation of Central Nervous System Depres-  
sant.  
J.Pharmacol.& Exptl.Therap.,1957,121,  
N3,354-361.
94. KLETZKIN M.,SWAN K. - The Effects of Meprobamate and Pento-  
barbital upon Cortical and Subcortical  
Responses to Auditory Stimulation.  
J.Pharmacol.& Exptl.Therap.,1959,125,  
N1,35-40.
95. KLETZKIN M.,BERGER F. - The Effect of Meprobamate on Limbic Sys-  
tem of the Brain.  
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.1956,100,N4,681-681
96. KORNETSKY C. - Effects of Meprobamate Phenobarbital &  
Dextroamphetamine on Reaction Time &  
Learning in Men.  
J.Pharm.& Exp.Ther.1958,123,N3,216-219.
97. KRAFT I.A.,MARCUS I.- Methodological Problems in Studying the  
WILSON W.,SWANDER D. Effect of Tranquilizers in Children  
with Specific Reference to Meprobamate.  
South.Med.J.,1959,52,N2,179-185.
98. LACHMANN A. - Die Anwendung von Meprobamat während der  
Geburt.  
Gebtsch.und Frauenh.1958,18,N4,387-389.
99. LAMPHEIER T.A. - The Role of Meprobamate in Post-Opera-  
tive Surgical Care.

Ann.N.Y.Acad.Sci.,1957,67,N10,810-815.

- I00. LINZENICH H.           ‡ Meprobamat bei Eingewöhnungsschwierigkeiten von Kindern.  
Med.Klin.1958,53,N19,840-841.
- I01. LOOMIS T.A.,           - Comparative Sedative Effects of a Barbiturate and Some Tranquilizer Drugs on Normal Subjects.  
WEST T.C.                J.Pharmacol.& Exptl.Therap.,1958,122,N4,525-527.
- I02. MAKELA S.,           - The response of the adrenal cortex to psychiatric stress after meprobamate treatment  
NAATANEN E.,RINNE U.   Acta endocrinol.,1959,32,N1,1-7.
- I03. MARQUIS D.G.,       - Experimental studies of the behavioural effects of meprobamate on normal subjects  
KELLY E.L.,             Ann.N.Y.Acad.Sci.,1957,67,N10,701-711.  
MILLER I.G.,  
GERARD R.W.,  
RAPOPORT A.
- I04. MOESSNER G.F.       - Clinical Evaluation of a Meprobamate-Pro-mazine Combination for Control of Nausea and Vomiting in Pregnancy.  
West.J.Surg.Obstetr.& Gynecol.,1959,67, N3,180-182.
- I05. MERCIER J.           - Drogues tranquillisantes et agitation morphinique.  
ETZENSPERGER            Therapie 1959,13,N1,79-91.
- I06. MOHR R.C.           - Meprobamate Addiction.  
MEAD B.T.                N.Engl.J.Med.,1958,258,N18,865-868.
- I07. MONTANINI R.       - Azione del 2 metyl,2n-propyl-1,3 propan-diolo dicarbamate nel coniglio Rilievi bioelettrica semeiologici.  
TERRANOVA R.            Giorn.psichiatr.e neuropatol.1957,85,N2,401-411.
- I08. NAESS K.,           - Approach-withdrawal and Other Specific Behaviour Reactions as Screening Test for Tranquilizers.  
RASMUSSEN E.W.           Acta Pharmacol.Toxicol.1958,15,N12,99-114.
- I09. MOORANI F.S.       ‡ "Tranquilizers".A Survey of Current Literature.  
Indian.J,Med.Sci.,1957,11,N12,1027-1034.

- II0. PENNINGTON V.M. - Meprobamate-Benactyzine (Deprol) in the Treatment of Chronic Brain Syndrome, schizophrenia and senility. J.Amer.Geriatr.Soc., 1959, 7, N8, 656-659.
- III. PENNINGTON V.M. - Meprobamate (Miltown) in Premenstrual Tension. J.A.M.A., 1957, 164, N6, 639-640.
- II2. PETRONIO - Il meprobamate in ostetrica e ginecologia. Minerva med., 1958, 49, N38, 1914-1916.
- II3. PERLSTEIN M.A. - Use of Meprobamate (Miltown) in Convulsive and Related Disorders. J.A.M.A., 1956, 161, N11, 1040-1044.
- II4. PLOTNIKOFF N.P. - Bioassay of Potential Tranquilizers and Sedatives against Audiogenic Seizures in Mice. Arch.Internal Pharmacol.de therapie, 1959, 116, N1-2, 130-135.
- II5. POLLARD I.C. - Combinet Effects of Chlorpromazine & Meprobamate in Chronically Disturbed Psychotic Patients. Diseases of Nervous System, 1959, 20, N9, 427-429.
- II6. PUECH J., ROBIN C., LANGLOIS H., RUFFIOT A. - Activite comparee de certains medicaments neuroleptiques (hydroxyzine, meprobamate, acepromazine et 7044 R.P.) dans des psychoses chroniques. Ann.med.psychol. 1958, 2, N11, 79-103.
- II7. QUERCI M., DOGLIOTTI G. - Sull'uso del meprobamate quale sedativo preoperatorio e come sostanza preanestetica in chirurgia infantile. Minerva Anesthesiol, 1958, 24, N3, 109-116.
- II8. QUERCI M., BIANCHIETTI - La premedication chez les petits enfants avec les meprobamates. Anesth.analg.et reanim, 1959, 16, N1, 220-223.
- II9. RAYMONDI G. - Il meprobamate nella diagnostica e nella terapia delle ipertireosi. Minerva med. 1958, 49, N33, 1581-1585.
- I20. REITON R.M. - The Comparative Effects of Placebo, Ultram & Meprobamate on Psychologic Test Performances. Antibiot.Med.Clin.Therapy, 1957, 4, N3, 158-165.

- I21. RIZZI R.  
GALEOTTO E. - Il meprobamato nella preparazione dell'operando. Considerazioni statistiche su 1049 casi.  
Minerva Anestesiol., 1957, 23, N10, 272-276.
- I22. ROMERIO C.,  
ARGENTINA N. - Il comportamento del sistema neurovegetativo dopo somministrazione del 2-metil, 2-n-propil-1,3-propandiolo.  
Riforma med., 1957, N10, 262-266.
- I23. RUSSEK H.I. - Meprobamate in the Treatment of Angina Pectoris.  
Amer. J. Cardiol., 1959, 3, N4, 547-550.
- I24. SANGIORGI G.,  
PARISI A. - Possibilita d'impiego del meprobamato in preanestesia.  
Minerva anestesiol., 1958, 24, N3, 98-101.
- I25. SELLING L.S. - Clinical Study of a New Tranquilizing Drug.  
J.A.M.A., 1955, 157, 1594-1596.
- I26. SCARINCI V. - Ricerche farmacologiche sul 2 metil, 2n-propil, 1,3-propandiolo dicarbomato.  
Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1956, 32, N12, 1461-1463.
- I27. SCARINCI V. - Azioni farmacologiche ad 2-metil, 2n-propil-1,3 propandiolo dicarbomato. Antagonismo con la morfina.  
Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1957, 33, N7, 1165-1167.
- I28. SCHALEK W.,  
KUEHN A.,  
SEPPELIN D.K. - Central Depressant Effects of Methylprylon.  
J. Pharmacol. & Exptl. Therap., 1956, 118, N2, 139-147.
- I29. SIMON I. - Dell'antagonismo fra meprobamato e strichnine.  
Boll. Soc. ital. biol. Sperim., 1958, 34, N16, 961-962.
- I30. STERN P.,  
HUKOVIC S. - Uber die inhibitorische Wirkung der Substanz Pankampflustigen Fischen Betta splendens.  
Naturwissenschaften, 1958, 45, N34, 626-630.
- I31. SUBIRANA A.,  
OLLER DAURELLA L. - El meprobamato como medicamento anti-epileptico.  
Med. Clin. 1958, 31, N4, 272-277.

- I32. SWINYARD, FINK - Modification of Maximal Audiogenic and Electroshock Seizures in Mice by Psychopharmacologic Drugs. J.Pharmacol.and Exptl.Therap., 1959, I27, N4, 318-324.
- I33. TEDESCHI R.E., - Effects of Various Centrally Acting  
TEDESCHI D.H., Drugs on Fighting Behaviour of Mice.  
MUCHA A., COOK L., J.Pharmacol.and Exptl.Therap. 1959, I25,  
MATTIS P.A., FELLOWS, NI, 28-35.
- I34. THAL N. - Premedication for Electroshock Treatment. Diseases Nervous System, 1956, I7, NI2, 52-57.
- I35. VOGT M. - Sedatives and Tranquilizing Drugs. Brit.Med., 1958, IO2, N5, 965-967.
- I36. WALDMAN S., PELNER L. - Modification of the Anxiety State Associated with Myocardial Infarction by Meproamate. N.Y.State J.Med., 1958, 58, N8, I285-I288.

Считаю своим долгом горячо поблагодарить моего учителя и научного руководителя профессора Антония Константиновича Сангайло за предоставленную интересную тему, повседневное руководство и ценные указания, которые были даны в процессе её выполнения.

Приношу глубокую благодарность заслуженному деятелю науки, члену корреспонденту А.М.Н. СССР профессору Аркадию Тимофеевичу Лидскому за предоставленную возможность проведения клинического исследования в руководимой им клинике госпитальной хирургии лечебного факультета и ценные советы.

Выражаю свою признательность и всем моим товарищам по работе, помощь которых я всегда ощущаю и высоко ценю.