

На правах рукописи

М. П. ВИХРИЕВА

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕПРОТАНА**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

СВЕРДЛОВСК

1962

Работа выполнена на кафедре фармакологии
Свердловского государственного медицинского института
(Ректор профессор А. Ф. Зверев)
Научный руководитель — профессор А. К. Сангайло

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук,
профессор **Д. Г. Шефер**
Кандидат биологических наук, доцент **Л. А. Подсосов**

Проблема обезболивания всегда была в центре внимания многих разделов медицинской практики. Особое значение она имеет для хирургической анестезиологии, которая на современном этапе своего развития широко использует комбинирование средств с разнообразными точками приложения. Для полноценного индивидуализированного обезболивания анестезиологи вынуждены прибегать к комбинации наркотических, анальгезирующих, анестезирующих, холино- и адренолитических средств, ганглиоблокаторов, антигистаминных веществ и мышечных релаксантов.

Одной из основных проблем современной фармакологии является изучение лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему.

Среди этих веществ группа транквилизаторов приобретает все большее распространение. Особенно большое внимание уделяется изысканию и изучению транквилизаторов в отделе фармакологии ИЭМ 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. Закусковым.

Применение транквилизаторов в хирургической практике обусловлено тем, что они снимают отрицательные эмоции, связанные с ожиданием операции и способствуют более эффективному обезболиванию при оперативном вмешательстве.

Отечественный представитель группы транквилизаторов — МЕПРОТАН синтезирован в ВНИХФИ профессором М. Я. Крафтом и Е. Г. Поповой. Мепротан — аналог зарубежного препарата мепробамата, имеющего многочисленные синонимы в различных странах, представляет собой 2-метил, 2-н пропил, 1-3 пропандиол дикарбамат.

Фармакологические свойства этого препарата явились предметом исследований многих лабораторий.

— Первые исследования фармакологических свойств мепробамата опубликованы Берджером. К настоящему времени в зарубежной литературе по фармакологии мепробамата имеется много работ.

7 Было установлено, что мепробамат оказывает успокаивающее влияние на центральную нервную систему, усиливает действие снотворных, обладает выраженной противосудорожной активностью. В относительно больших дозах мепротан расслабляет скелетную мускулатуру. (Берджер, Несс и Ресмусен, Фогт, Тедеси с соавторами и другие). По механизму релаксации мепробамат отличается от курареподобных препаратов, так как он не оказывает влияния на передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах, а блокирует вставочные нейроны спинного мозга, таламуса и гипоталамуса. В связи с этой особенностью Берджер предложил назвать его «центральным релаксантом».

— Седативные свойства препарата явились основанием для первоначального клинического испытания его в области психиатрии (Селлинг, Пеннингтон, Боррус, Колломб и Милетто, Флорис и Рамбели и др.). Многие авторы применяли препарат при самых разнообразных заболеваниях: в терапевтической клинике, как дополнение к антикоагулянтной терапии для воздействия на компонент страха (Бейлон с соавторами, Вальдман и Пельнер), при лечении больных тиреотоксикозом и невроvegetативной дистонией (Раймонди, Бальдуни), в акушерской и гинекологической практике (Ляхман, Балк, Адатия и др.), в хирургической практике (Боно и Газанига, Гутиерес, Молоденков с соавторами, Рославлева и др.) и других областях медицины.

Многочисленные зарубежные работы носят или чисто экспериментальный или чисто клинический характер. Отсутствуют клинико-фармакологические работы с объективной оценкой влияния препарата на человеческий организм.

В отечественной литературе пока имеются только единичные работы по исследованию и клиническому применению мепротана (С. С. Либерман и В. Е. Галенко, 1960; Н. В. Кузина и С. С. Рудая, 1961; Н. Г. Рославлева, 1961; М. Н. Молоденков с соавторами, 1961; В. М. Банщиков с соавторами, 1961).

В результате применения 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.

Наряду с определением анальгетических свойств мепротана на животных, основное внимание было уделено исследованию его 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 — разнообразные методические приемы для более полного изучения анальгетического эффекта.

Для решения вопроса об анальгетической активности мепротана, мы провели следующие исследования:

1. Определение анальгетической активности мепротана на белых крысах принятыми на кафедре методиками механического и электрического раздражения, с помощью хронаксиметра исследовали скрытое время раздражения.

2. Методикой мотосенсографии определение влияния препарата на пороги болевой чувствительности и на безусловную моторную реакцию, возникающую в ответ на болевое раздражение, у людей-добровольцев.

3. Методикой телехронорефлексометрии исследование влияния мепротана на состояние различных анализаторов путем определения скорости и длительности реакции на световое, звуковое и кожное раздражения.

4. Клинико-фармакологическое исследование транквилизирующего действия мепротана и его влияния на пороги болевой чувствительности, выносимость к боли в клинических условиях при подготовке больных к оперативному вмешательству.

Проведенные исследования на крысах методиками механического и электрического раздражения показали, 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 проц. подопытных животных. При исследовании методикой хронаксиметрии отмечено увеличение «времени раздражения» в 15 опытах из 20, то есть в 75 проц. Это дает основание предположить, что мепротан способен подавлять суммационную способность нервных центров, что является характерным для обезболивающих средств (В. В. Закусов).

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

Сравнивая результаты, полученные тремя выше перечисленными методиками мы видим, что при введении животным

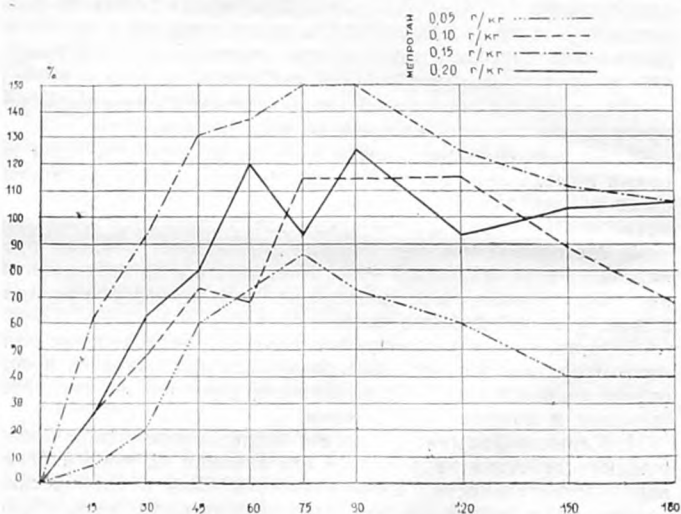


Рис. 1.

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

двойной пороговой дозы (0,1 г/кг) мепротана нарастает как сила, так и продолжительность действия, по сравнению с пороговой дозой (рисунок 1 и 2).

Наибольшей анальгетической активностью из всех исследованных доз обладает доза 0,15 г/кг. Максимальное увеличение порога боли при механическом и электрическом раздра-

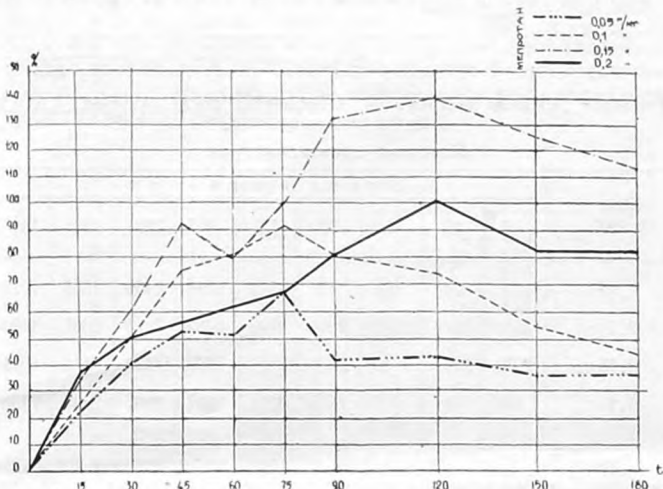


Рис. 2.

Повышение порога боли в процентах после введения 0,05; 0,1; 0,15 и 0,2 г/кг мепротана (методика электрического раздражения).

жении почти совпадает (150 проц. и 140 проц.). К концу опыта анальгетическое действие хотя и снижается, но остается более высоким, чем при исследовании меньших доз. То, что доза 0,15 г/кг является наиболее активной, подтвердилось и методикой хронаксиметрии. (Таблица № 1).

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 0,2 г/кг, мы получили снижение анальгетического эффекта. Наши данные совпадают с исследованием Симона, который при увеличении дозы мепробамата получил не антагонистический, а

синергетический эффект со стрихнином. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

Максимальное анальгетическое действие исследуемых доз тремя методиками проявляется в промежутке между 75 и 120 минутами.

Таблица 1

Изменение „времени раздражения“ в процентах после введения 0,5; 0,1; 0,15; 0,2 г/кг мепротана.

Методика хронаксиметрии.

Доза в г/кг	В р е м я в м и н у т а х								
	15'	30'	45'	60'	75'	90'	120'	150'	180'
0,05	530	641	660	770	915	1248	1450	1553	1072
0,1	1551	1976	2313	2534	2845	5382	7018	6657	4293
0,15	2070	2877	4061	5031	6659	9996	14436	9415	6961
0,2	181	1181	1709	2878	3201	3887	9395	7039	7135

Таким образом, результаты опытов, проведенные 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.

Для проверки полученных данных мы провели статистическую обработку вариационного ряда с определением среднеарифметической и ее доверительных границ в контроле и по максимуму эффекта в течение исследования. Различия между сравниваемыми средними арифметическими статистически значимо.

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 безусловной моторной реакции при нарастающем раздражении,

Изучение тактильного порога, порога боли, порога предела выносливости и интервала выносливости, а также моторной реакции на болевое раздражение, дает возможность определить индивидуальные особенности реакции человека на боль, его тип отношения к боли. Автор методики мотосенсографии профессор А. К. Сангайло выделяет 4 типа отношения к боли. Характеристика типов отношения к боли схематично представлена на рисунке 3.

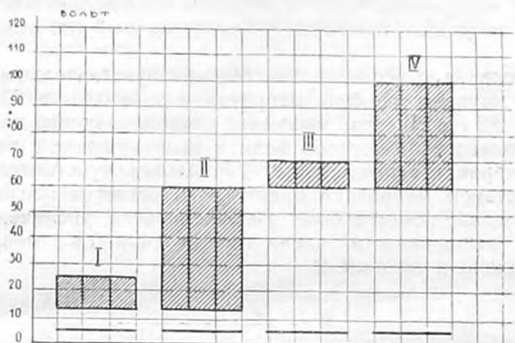


Рис. 3.

Характеристика типов отношения к боли. Нижняя линия — тактильный порог, средняя — порог боли, верхняя — порог предела выносливости. Разница между порогом предела выносливости и порогом боли — интервал выносливости.

Показатели порога предела выносливости к боли и интервала выносливости являются специфичными для человека. Они зависят от силы активного коркового торможения в условиях столкновения процессов возбуждения и торможения, определенного условным словесным тормозом.

К первому 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.

Для третьего типа характерно наличие высокого порога боли (боль воспринимается поздно), однако, вследствие слабости торможения оборонительных реакций, воспринимаемая боль переносится плохо. Выносливость к боли ничтожная.

Четвертый тип характеризуется высоким порогом боли (позднее восприятие боли) и хорошим торможением оборонительных реакций. Это наиболее благоприятный тип отношения к боли.

Как показало исследование болевой чувствительности методикой мотосенсографии, мепротан в дозе 0,4 г в 70 проц., а в дозе 0,8 г в 80 проц. 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 представлено в таблице 2.

Таблица 2

Дозы и количество исследований		Доза 0,4 г		Доза 0,8	
		средние из 20	средние из 14 положит.	средние из 20	средние из 16 положит.
Повышение в вольтах	Порога боли	6	10	12	15
	Порога выносливости	10	17	14	19
	Интервала 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 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 (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.

На рисунке 4 предлагается мотосенсограмма одного из исследований.

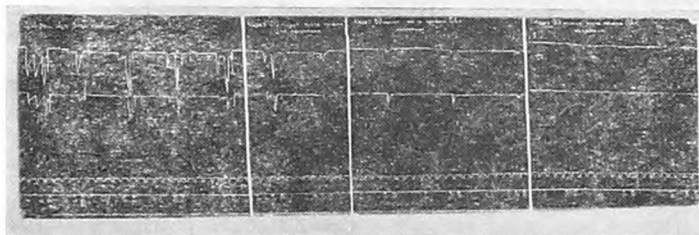


Рис. 4.

Мотосенсограмма испытуемой 3-ой.

В контроле резкая экстензорная реакция с явлениями рывка, которая проявляется вначале как при болевом пороге и пороге выносливости, так и при тактильном раздражении.

После приема 0,4 г мепротана через 30 минут наблюдается уменьшение безусловной рефлекторной оборонительной реакции на боль. Через 60—90 минут моторная реакция резко угнетена, хотя болевой порог и порог предела выносливости значительно повышаются.

При сопоставлении полученных данных 20 исследований с дозой 0,4 г из 14 случаев с повышением сенсорных порогов в 12 наступило угнетение моторной реакции и лишь в одном исследовании наблюдалось усиление ее. В остальных 6 исследованиях, где не было повышения сенсорных порогов или было их понижение, в 4 случаях моторная реакция также была угнетена. (Таблица 3).

Таблица 3

Д о з а 0,4 г

Характер изменения моторной реакции	Характер изменения сенсорных порогов			
	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

*) В скобках — число пассивных реакций.

Аналогичную картину мы получили 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-х исследованиях, где мепротан вызвал понижение порогов, моторная реакция была также угнетена.

Из проведенных исследований следует, что мепротан наряду с повышением порога боли, выносливости и увеличением

интервала выносливости, резко угнетает безусловную моторную реакцию на болевое раздражение как в случаях выраженного анальгетического действия, так и при отсутствии изменения сенсорных порогов.

В связи с изменением болевых порогов под действием мепротана, нам представлялось интересным выяснить, ограничивается ли действие мепротана только влиянием на болевое ощущение 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 (непосредственный сигнал — непосредственная реакция, Н-Н тип связи) и при ответе словом (непосредственный сигнал — словесная реакция, Н-С тип связи) наступило увеличение скорости и уменьшение длительности ответа на различные формы раздражения.

При исследовании 0,8 г мепротана в отличие 0,2 и 0,4 г наблюдалось в большинстве случаев замедление скорости и длительности ответа при трех формах раздражения. Увеличение скорости и укорочение длительности ответа наблюдалось в меньшем количестве исследований.

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 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 проявляется тенденция к замедлению скорости восприятия на световое, звуковое и тактильное раздражение.

На основании того, что мепротан обладает транквилизирующим свойством, а также на основании результатов, полученных нами в эксперименте на животных и при исследовании на здоровых людях мы считали, что клинико-фармакологическое изучение препарата при подготовке к операции не лишено интереса. Поэтому одним из основных моментов в работе было клинико-фармакологическое исследование, которое про-

ведено в клиниках госпитальной хирургии лечебного факультета (зав. заслуж. деятель науки, член корресп. АМН СССР профессор А. Т. Лидский) и общей хирургии (зав. профессор М. И. Сахаров).

Нас интересовало влияние мепротана (андаксина)*) на пороги болевой чувствительности у больных при подготовке их к оперативному вмешательству. Этим больным операция 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.

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 отношения к боли.

Выявление этих индивидуальных особенностей в предоперационном периоде имеет большое практическое значение. У всех больных, которым мы проводили премедикацию андаксином, можно было отметить легкие отклонения в нервно-психической сфере — боязливость, преобладание чувства страха, 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.

При проведении исследования действия мепротана мы учитывали как субъективные, так и объективные показатели: общее поведение больных, характер и продолжительность сна, изменение артериального давления, сердечных сокращений. Нами также проводилось сенсографическое обследование больных с учетом изменения сенсорных порогов и выносили к боли в дни подготовки и на операционном столе, что давало нам возможность установить соотношение транквили-

*) К клинике мы пользовались венгерским аналогом — андаксином.

зирующего действия и изменения порогов болевой чувствительности.

Наши исследования построены по принципу подконтрольной анальгезии. Готовившиеся к оперативному вмешательству больные обследовались заранее сенсографически. В зависимости от величины порога боли, порога выносливости и интервала выносливости у них устанавливался тип отношения к боли.

Контрольное определение сенсорных порогов обычно проводилось в утренние часы до и через 90 минут после приема мепротана, т. к. ранее на животных и людях мы установили, что именно через этот промежуток времени препарат оказывает максимальное действие. При курсовом применении мепротана назначение его проводилось следующим образом: в первый и последующие дни больные принимали препарат по 0,4 г утром и днем и 0,6 г на ночь за 30—35 минут до сна. В день операции мепротан назначался в дозе 0,6 г за 1,5—2 часа до операции и 0,4 г непосредственно перед входом в операционную.

Проведено наблюдение над 75 больными. Премедикация проводилась в зависимости от клинических и сенсографических данных в день операции до курса в 6 дней с трехкратным назначением.

Распределение больных по диагнозам, характеру оперативного вмешательства и количеству дней премедикации представлено в таблице 4.

Таблица 4

Диагноз	Характер оперативного вмешательства	Число дней премедикации						Без премедикации	К-во наблюдений
		1 день	2 дня	3 дня	4 дня	5 дн.	7 дн.		
Зоб тиреотоксический	струмэктомия	2		7	3	6	2	1	21
Зоб эндемический и узловой	струмэктомия	4	2	8	2	1		2	19
Рак желудка	6 резекций 2 лапаротомии				2	4	1	2	8
Язвенная болезнь желудка	резекция	2	1	2	3			4	12
Рак молочной железы	радикальная мастэктомия			3	1				4
Прочее		2	3	5				1	11
Всего:		10	6	25	10	11	3	10	75

У группы больных (10) человек с высокими сенсорными порогоми, большим интервалом выносливости подготовка мепротаном не проводилась. Клинические наблюдения над такими больными (IV тип отношения к боли) в предоперационном периоде и во время операции показывают, что если позволяет характер оперативного вмешательства, они могут оперироваться под местной анестезией без медикаментозной подготовки.

Применяя препарат в клинике, мы убедились в хорошем транквилизирующем и анальгезирующем действии андаксина. У всех больных, которым назначался андаксин, наблюдалось общее успокоение, улучшался сон, снималось угнетающее 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.

В тех случаях, где сообщение о предстоящей операции вызывало 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 (история болезни № 4967) поступил в клинику госпитальной хирургии для оперативного лечения по поводу гоморроя. Назначенная операция не состоялась, так как в день операции больной был 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.

В первые же дни назначения андаксина у больного наряду с общим успокоением отмечалась перестройка типа отношения к боли: повышение порога боли, выносливости и адаптационных явлений, увеличение интервала выносливости (рисунок 5). Операцию-перевязку геморроидальных узлов перенес спокойно.

Некоторые больные отмечали появление чувства безразличия к окружающей обстановке, которое сохранялось даже во время операции.

Наши наблюдения показывают, что премедикация андаксином безотказно дает благоприятный эффект при операциях по поводу зоба с явлением тиреотоксикоза, при котором нервно-психические симптомы встречаются очень часто.

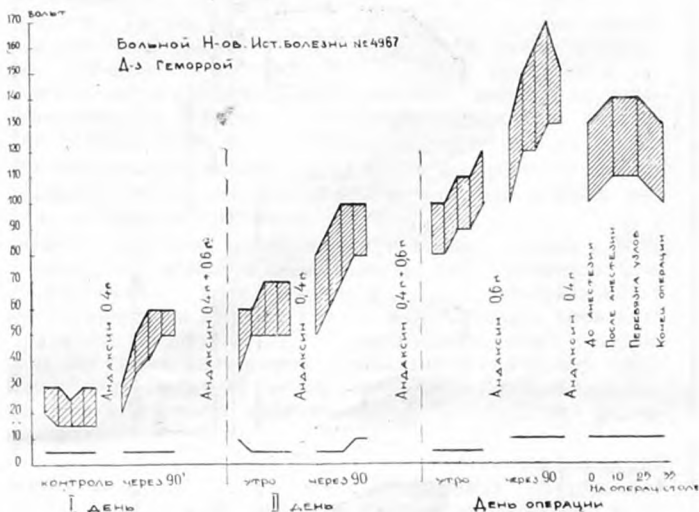


Рис. 5.

Динамическая сенсограмма больного Н-ва.

Приводим наблюдение больной И-ой (история болезни № 2749). Диагноз: тиреотоксический зоб. Больная боится предстоящей операции, спит плохо, часто плачет. В первые сутки после назначения андаксина наступило успокоение, ночью спала хорошо. Днем состояние сонливости, общее успокоение наблюдалось во все дни премедикации.

Как следует из сенсограммы (рисунок 6), при первом замере совпали тактильный, болевой порог и порог предела выносливости (5 вольт).

Однако, при динамическом определении порогов боли наступают явления адаптации. Через 90 минут после приема 0,4 г андаксина еще больше повышается адаптация к болевым раздражениям, что ведет к повышению порога боли и вынос-

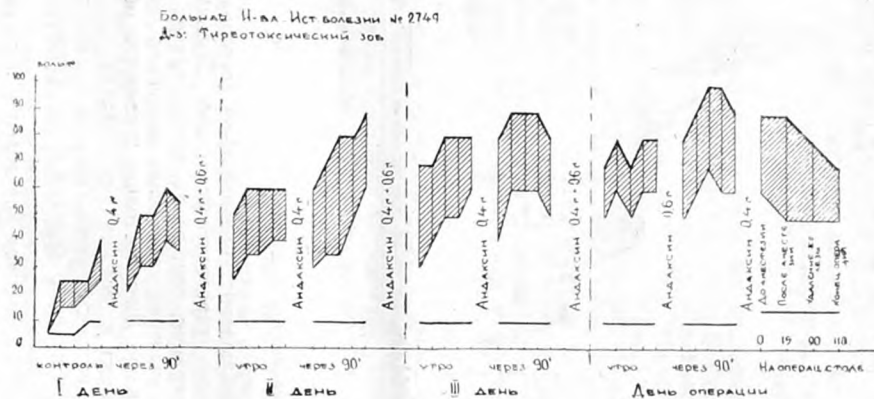


Рис. 6.
Динамическая сенсограмма больной И-ой.

ливости, увеличению интервала выносливости. На второй день премедикации нарастают явления адаптации, повышается порог боли и выносливости, увеличивается интервал-выносливости. На третий день и в день операции пороги боли остаются повышенными, не только до операции, но и на операционном столе. Только во время оперативного вмешательства после анестезии снижается как порог боли, так и выносливости, уменьшается интервал выносливости, появляются явления суммации к болевым раздражениям, особенно на пороге выносливости. Однако, по отношению к исходным показателям болевых порогов, выносливость к боли хорошая.

Операция-струмэктомия проведена в спокойной обстановке. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписана в хорошем состоянии.

После подготовки андаксином отношение больных к боли 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). Ярким примером перестройки болевой чувствительности и отличного транквилизирующего действия андаксина является следующее наблюдение.

Больная Ш-на (история болезни № 3570). Диагноз: рак грудной железы. Больная очень взволнована предстоящей операцией, плохо спит по ночам. Бойтся операции под местным обезболиванием, а общее обезболивание больной противопоказано в связи с наличием у нее ряда сопутствующих заболеваний. В первый же день после назначения андаксина состояние сонливости, которое не исчезло и в последующие дни подготовки. Исчезло чувство страха перед операцией, испытывает необыкновенную легкость.

Сенсографические данные этой больной представлены на рисунке 7.

Однодневное назначение андаксина, давая хорошее успокоение больной недостаточно изменило тип отношения к боли. Необходимо отметить, что трехдневный курс премедикации андаксином оказался вполне достаточным для подготовки больной к оперативному вмешательству.

На операционном столе после анестезии больная сигнализировала только о тактильном и болевом порогах, а порог предела выносливости лежит за пределами методики. К концу

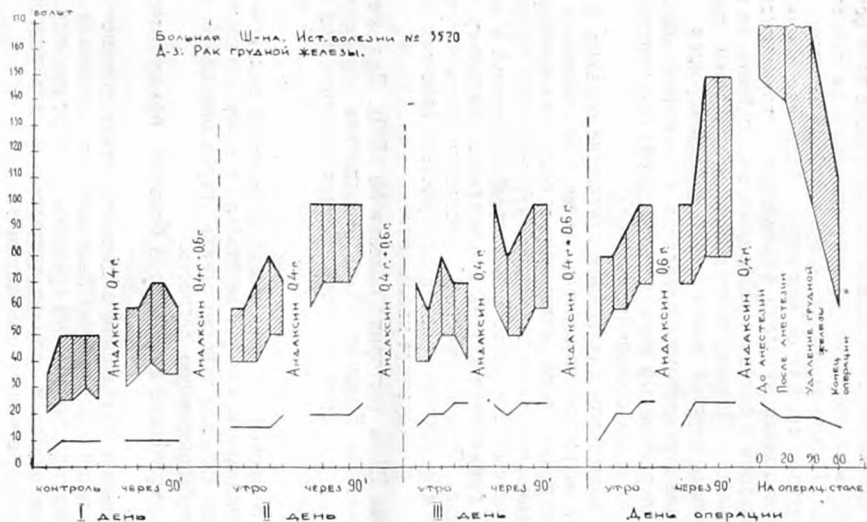


Рис. 7.

Динамическая сенсограмма больной Ш-ой.

операции пороги боли и выносливости снижаются, оставаясь, однако, повышенными по отношению к исходным.

Сенсографически нами установлено, что отчетливое анальгезирующее действие мепротана 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.

Характер изменения сенсорных порогов под действием андаксина зависит от исходных показателей: при низких порогах (I тип отношения к боли) андаксин оказывает более яркий эффект, чем при высоких (IV тип отношения к боли).

Мы установили, что в первую очередь развивается транквилизирующее действие андаксина, а перестройка сенсорных порогов наступает значительно позднее.

При проведении клинико-фармакологических исследований не у всех больных получен положительный результат при премедикации андаксином. У двух больных из 65 при курсовом назначении андаксина результаты оказались неудовлетворительны. Хотя премедикация андаксином перестроила тип отношения к боли: пороги резко повысились, интервал выносливости увеличился и имелся ясный транквилизирующий эффект, в день оперативного вмешательства больные волновались, пороги боли понизились почти до исходных и на операционном столе хирург был вынужден перейти на общее обезболивание. Очевидно, в этих случаях полученный эффект был неадекватен даже обстановочной травме и, вероятно, было необходимо продолжение курса премедикации.

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.

Токсических явлений от введения внутрь 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.

Таким образом, проведенное клинико-фармакологическое изучение применения мепротана (андаксина) показало, что наряду с широко известным транквилизирующим действием, мепротан обладает ярким анальгетическим свойством.

Транквилизирующий эффект развивался раньше анальгезирующего. При развитии анальгезии в большой степени повышается порог предела выносливости, что и определяет увеличение интервала выносливости. Это дает основание полагать, что у мепротана более ярко выражены черты неспецифического анальгетика, повышающего выносливость к боли.

Отсутствие противопоказаний к применению препарата, ярко выраженное транквилизирующее действие, способность нормализовать сон, снимать психическое напряжение и повышать выносливость к боли позволяет с успехом использовать мепротан (андаксин) в хирургической практике для премедикации, без дополнительного назначения препаратов группы морфина.

ВЫВОДЫ:

1. Мепротан обладает анальгетической активностью.
2. Транквилизирующее действие от премедикации мепротаном развивается раньше, чем удастся констатировать объективно перестройку чувствительности (изменение сенсорных порогов). Вследствие этого однократное назначение мепротана, давая успокоение, большей частью оказывается недостаточным для перестройки типа отношения к боли.
3. Курсовое назначение мепротана у больных перестраивает тип отношения к боли: повышает порог боли, и еще в большей степени — порог предела выносливости, вследствие чего увеличивается интервал выносливости. Под действием мепротана повышается адаптация к болевым раздражениям, снижаются суммационные явления.
4. Отчетливый анальгетический эффект, получаемый при премедикации, позволяет проводить оперативное вмешательство под местной анестезией без применения других анальгетиков.
5. Мепротан, угнетая у человека восприятие болевой чувствительности и рефлекторную моторную реакцию на боль, не изменяет восприятие звуковых, световых и тактильных раздражений.
6. Принцип подконтрольной анальгезии обеспечивает пра-

вильный отбор больных для премедикации и контроль за полноценностью ее проведения. Больные обладающие сильным по отношению к боли типом (IV) не нуждаются в премедикации мепротаном.

7. Наши данные о наличии у мепротана ясно выраженного анальгетического эффекта расширяют клинические возможности применения препарата и позволяют рекомендовать его для более широкого применения в клинической анестезиологии.

Основные положения диссертации опубликованы и доложены:

1. К фармакологии мепротана (предварительное сообщение). Тезисы и авторефераты докладов, III Уральская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов, посвященная 40-летию Удмуртской АССР, г. Ижевск, 1960, 167—168.

2. Некоторые вопросы фармакологии мепротана. Тезисы докладов, научная конференция, посвященная фармакологии и клиническому применению транквилизаторов, Ленинград, 1960.

3. Клинико-фармакологическая оценка мепротана. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции, Свердловск, 1961, 44—45.

4. Влияние мепротана на болевую чувствительность у животных. В книге «Вопросы теоретической медицины», сборник трудов Свердловского медицинского института, выпуск 35, г. Свердловск, 1962, 96—103.

5. К фармакологии мепротана (влияние мепротана на сенсорные пороги и моторную реакцию человека). В книге «Вопросы теоретической медицины», сборник трудов Свердловского медицинского института, выпуск 35, Свердловск, 1962, 103—110.

6. Экспериментальное и клинико-фармакологическое исследование мепротана (андаксина). «Фармакология и токсикология», 1962, № 4, 411—419.

7. Опыт применения мепротана (андаксина) в хирургической практике. Материалы 4-ой объединенной Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков, Челябинск, 1962, 45—46.

8. Влияние мепротана на различные ощущения. Материалы X Всесоюзной фармакологической конференции, Волгоград, 1962, 80—81.

