

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Ректор — доцент, кандидат медицинских наук
В.Н. КЛИМОВ.

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

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

М.П. ГОРБАШЕВА

РОЛЬ СКОПОЛАМИНА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

(Экспериментальное и клинико-фармакологическое исследование)

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

г. Свердловск.

1963 г.

О Г Л А В Л Е Н И Е

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	I
ГЛАВА I. — ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	I
ГЛАВА II. — ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ С К О П О Л А М И Н А	4I
I. Эксперименты на животных (белые крысы)	4I
2. Исследование на людях	49
ГЛАВА III. — КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СКОПОЛАМИНА С АНАЛЬГЕТИКАМИ ГРУППЫ МОРФИНА У ЖИВОТНЫХ	73
I. Влияние скополамина на анальгетическую активность морфина	75
2. Влияние скополамина на анальгетическую активность промедола	129
ГЛАВА IV. — КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СКОПОЛАМИНА С АНАЛЬГЕТИКАМИ ГРУППЫ МОРФИНА У ЧЕЛОВЕКА	171
I. Совместное введение скополамина с морфином	173
2. Совместное введение скополамина с промедолом	191
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	208
ВЫВОДЫ	22I
ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	223

ВВЕДЕНИЕ

Боль осложняет любое хирургическое вмешательство, поэтому хирурги всегда стремились к проведению тщательного обезболивания. Для осуществления последнего фармацевтическая промышленность выпускает большое количество обезболивающих средств. Однако, до сих пор не имеется такого обезболивающего вещества, которое бы во всех отношениях удовлетворяло требованиям клиники, т.е. было бы абсолютно безопасным для больного, удобным в применении и достаточно эффективным.

Исходя из этого, продолжают поиски новых более эффективных анальгетиков, а также изучаются рациональные комбинации анальгетиков с другими препаратами для достижения лучшего обезболивания.

В связи с установлением холинореактивных структур в центральной нервной системе за последние годы привлекли к себе внимание вещества, способные блокировать передачу возбуждения в этих структурах. Подобные вещества, по предложению С.В.Аничкова, выделены в особую группу и названы центральными холинолитиками.

К настоящему времени создано уже довольно большое количество такого рода препаратов (амизил, метамизил, диазил, пентафен, апрофен и другие), а некоторые из них, совместно с анальгетиками, вводятся перед операцией (метамизил, метил-диазил, метилдифацил).

Наряду с синтезом и внедрением в клиническую практику новых средств с центральным холинолитическим действием, необходимо изучать и дать соответствующую оценку тем веществам,

которые давно находятся на вооружении хирургов и в данное время рассматриваются как центральные холинолитики. К такого рода веществам, в частности, относится скополамин.

Несмотря на то, что скополамин введен в медицинскую практику уже более полувека тому назад, в доступной нам литературе встретилось очень небольшое количество экспериментальных работ, посвященных изучению его анальгетической активности. Следует подчеркнуть также, что они относятся, главным образом, к самому началу применения скополамина и являются противоречивыми.

Многочисленные наблюдения клиницистов, применявших скополамин как один, так и в сочетании с анальгетиками перед операцией или для обезболивания родов, разноречивы в оценке обезболивающих качеств скополамина. Одни исследователи применяли скополамин широко и были довольны полученными результатами, другие относились к использованию скополамина отрицательно.

Принимая во внимание возросший интерес к применению центральных холинолитиков в хирургии, в том числе к скополамину, и недостаточное количество экспериментальных работ по изучению анальгетического действия его, а также противоречие в оценке скополамина как анальгетика у клиницистов, мы поставили перед собой задачу проверить, обладает ли скополамин анальгетическим действием.

Изучая роль скополамина в анестезиологии, мы сочли необходимым не только установить наличие или отсутствие анальгетических свойств у скополамина, но также рассмотреть

взаимоотношения его с основными веществами, с которыми он применяется перед операцией, а именно, морфином и промедолом.

Учитывая, что несколько работ, вышедших из нашей кафедры, были посвящены специально изучению анальгетических свойств морфина и промедола, мы сочли возможным не останавливаться подробно на освещении их качеств в данной диссертации.

Для решения поставленных задач мы воспользовались методами, разработанными на нашей кафедре, и изучали силу, постоянство и характер действия как одного скополамина, так и в комбинации с указанными препаратами.

Работа проводилась вначале в лаборатории на животных, затем ~~тщательнейшим образом~~ на здоровом человеке, а также и клинико-фармакологически.

Г Л А В А I

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Растения семейства пасленовых (*Solanaceae*), содержащие препараты группы атропина, и в том числе скополамин, были известны в глубокой древности. Так еще Диоскорид упоминал о белене и белладонне. Последнюю он называл *Strychnos panicos*, что значит беснующий (Я.Я.Мушинский, 1915).

Особенно большой популярностью в то время пользовалась мандрагора (*Atropa Mandragora* L.), которая также относится к семейству пасленовых. Мандрагора произрастает в Юж^ю Европе, главным образом в Греции, родственна с белладонной, но по действию еще более ядовита (Е.Н.Залесова и О.В.Петровская, 1901). Корни, плоды и семена мандрагоры содержат алкалоиды гиосциамин, скополамин и другие (Н.В.Вершинин, 1933; С.Ф.Шубин 1935; С.Е.Землинский, 1958 и др.).

Это растение применяли греки и римляне. Так греки по описанию Диоскорида в I веке нашей эры приготавливали из корня мандрагоры напиток, который вызывал главным образом сон, а чувствительность снижал в меньшей степени. Корень растения настаивали, затем выпаривали до 1/3 объема и в таком виде назначали перед операцией. Римляне же давали мандрагору преступникам, приговоренным к смертной казни. Плиний о действии этого напитка говорил следующее: пьют при укусах змей, а также перед разрезами и проколами, чтобы не чувствовать боли (Цит. по И.К.Спижарному, 1922).

Это средство было известно и Сенеке. В XII столетии Hugo de Lusa и Theodoric de Cervio описали снотворное вещество "Лукиа", которое состояло из семян латука, мандрагоры, опиума,

сока шелковицы, белены, болиголов, волшебного корня. Эту смесь кипятили и погружали в нее губку, которая потом высушивалась на солнце. Перед употреблением губку, названную *Spongia somnifera*, смачивали горячей водой, и пары давали вдыхать оперируемому. Вдыхание паров вызывало сон больного.

Французский хирург *Dauriol* утверждал, что таким способом он вызывал необходимую анестезию для безболезненного производства операций (Цит. по П.Г.Златину, 1940).

Scotus, английский хирург 13 столетия писал следующее: "Если тебе надо резать или жечь больного, то дай ему настойку опия, белены и корня мандрагоры, тогда больной впадает в глубокий сон и ты будешь в состоянии сделать ему разрез, которого он и не почувствует, потому, что будет спать "мертвым сном" (*acsi mortuus esset*)". (Цит. по В.Н.Гейнац, 1902).

Указанные болеутоляющие и снотворные свойства большей частью приписывали мандрагоре и белене.

Еще *Bousheim* и *Schroff* предполагали в экстракте белены наличие какого-то седативного алкалоида, но только *A. Landenburger* удалось получить его в 1880 году. Он назвал его гиосцином и установил формулу $C_{17}H_{23}O_3$, считая его изомером атропина и гиосциамина.

Ernst Schmidt, работая над алкалоидами растений семейства пасленовых, выделил в 1888 году из корней *Scopolia atropoides* и *Scopolia japonica* вещество, названное им скополамином ($C_{17}H_{21}O_4$), а в 1890 году он выступил с сообщением, где впервые высказал мысль о тождестве гиосцина *A. Landenburger* с выделенным им скополамином. Дальнейшие исследования показали, что продажные препараты - атросцин, гиосцин, -представляют

собой не вполне очищенный скополамин (E. Schmidt, 1890, 1894; A. Крюденер, 1893; R. Ernst, 1893).

Так А. Крюденер, выступая на съезде ливонских врачей, сказал, что препарат, известный под именем гиосцина, является неочищенным скополамином. Хотя с химической точки зрения загрязнения препарата и незначительны, но они все-таки сильно изменяют действие этого средства на человека. В прениях Robert обратил внимание на то, что по немецкой фармакопее скополамин продолжает называться гиосцином.

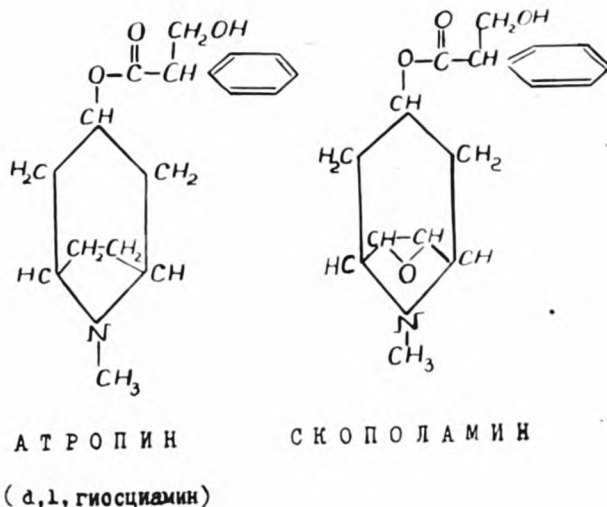
И. В. Спиринов в своей диссертации "О действии атропина на глаз", (1907), писал, что клинические факты подтверждают мнение Hesse о том, что скополамин представляет из себя смесь гиосцина и атропина.

Позже скополамин был обнаружен во многих растениях семейства пасленовых, и самым богатым по содержанию скополамина (0,5%) оказался дурман индийский (*Datura Metel L.*). (С. Ф. Шубин, 1935; А. П. Орехов, 1938; И. И. Герасименко с соавторами, 1950). Родина дурмана индийского — Южная Азия. Он успешно культивируется под Москвой.

Скополамин обычно получается из бензольных маточников, остающихся после выделения атропина и гиосцицина. Скополамин дает хорошо кристаллизующиеся соли, из которых официальной является бромистоводородная соль (*Scopolaminum hydrobromicum*). Доза по Государственной фармакопее IX — разовая 0,0005, суточная 0,0015.

Для краткости изложения в дальнейшем бромистоводородную соль скополамина будем называть просто скополамином.

Это бесцветные прозрачные кристаллы или мелкий кристаллический порошок, легко растворимый в воде (1:3), растворим в спирте, трудно растворим в хлороформе. Температура плавления 190–194°. Растворы стерилизуют текучим паром при 100° в течение 30 минут. Химически близок к атропину; является бромистоводородной солью сложного эфира скопина и троповой кислоты (М.Д.Машковский, 1960).



Как видно из приведенных структурных формул, скополамин отличается от атропина только лишь дополнительным кислородным мостиком.

Существует три оптических изомера скополамина: 1 – скополамин, d- скополамин и dl- скополамин.

М.С.Франгулова (1939) провела сравнительное исследование левовращающего и рацемического скополамина московского алкалоидного завода и заграничного скополамина фирмы Берингер. Опыты показали, что левовращающий скополамин является более эффективным. Препарат фирмы Берингер может быть поставлен в середине. Токсичность всех трех препаратов, примерно, одинакова.

Официальный препарат, применяемый в медицинской практике, является 1 - скополамином, который при продолжительном стоянии водных растворов часто превращается в оптически недеятельный.

Подавляющее большинство исследователей и руководств по фармакологии указывают на необходимость пользоваться свежими растворами скополамина, т.к. препарат нестойкий и под влиянием света и сырости быстро разрушается с образованием апоатропина. В.В.Ольдерогге, Н.А.Юрман (1895) и Р. Trendelenburg (1928) считают скополамин стойким препаратом.

Некоторые исследователи полагают, что апоатропин, присутствующий в несвежих растворах скополамина, придает ему высокую токсичность.

Назначают скополамин внутрь (обычно в растворе), подкожно, внутримышечно и местно, в виде глазных капель.

Эффективность действия скополамина зависит от пути введения. При приеме внутрь скополамин оказывает более слабый эффект, нежели при подкожном введении. Надо думать, что вследствие своей легкой омыляемости он отчасти расщепляется уже в тонком кишечнике или при прохождении через печень. О дальнейшей судьбе его в организме известно мало (Р. Trendelenburg, 1928; В.М.Виноградов, П.К.Дьяченко, 1961).

Скополамин быстро выделяется почками в первые часы после введения (R. Ernst, 1893). За сутки в неизмененном виде выделяется только 1% скополамина. Остальное количество его подвергается ферментативному гидролизу под влиянием эстераз, главным образом печенью (В.М.Виноградов, П.К.Дьяченко, 1961).

Действие скополамина на организм проявляется быстрее, чем атропина, причем явления отравления скополамином проходят быстрее, поэтому скополамин считается менее опасным ядом, чем атропин (Н.П.Кравков, 1917).

Впервые изучение фармакологического действия солей гиосцина и клиническое их применение осуществили в 1881 году Edlefsen и Jilling; R. Gnauck; Hirschberg.

Так Edlefsen, применяя хлористоводородную и иодистоводородную соли гиосцина для лечения ряда заболеваний, пришел к выводу, что они близки по своему действию к атропину и, кроме свойств атропина, имеют еще успокаивающее и снотворное действие. Он получил уменьшение припадков в I случае эпилепсии; исчезновение болей в двух случаях тяжелой энтералгии; из 6 случаев коклюша в трех наблюдал хороший результат, а в трех — сомнительный; во всех 6 случаях астмы отметил благоприятное действие.

Принимая во внимание высокую индивидуальную чувствительность людей к этому препарату, Edlefsen начинал применение гиосцина всегда с $3/4$ мг и доходил до 1,8 максимум. Доза 1,8 мг, повторенная дважды с промежутком в 30 минут, давала полную картину отравления. У больных появлялось расстройство зрения, сухость в горле, жажда, тяжесть в голове, головокружение, шаткость и неверность походки (опьянение),

подергивания во всем теле, чувство жара, затруднение и замедление дыхания, покраснение лица, бред, далее усталость, сон и всегда замедление пульса (тем больше, чем выше дозы).

Подобную же картину отравления наблюдали R. Gnaus (1881), изучая действие иодистой соли гиосцина на здоровых людях и Hirschberg (1881) при исследовании его мидриатического действия (было закапано в глаз три капли 1,5% раствора гиосцина). Кроме того, R. Gnaus также указал на различную чувствительность людей к гиосцину. В некоторых случаях даже доза 0,1 мг оказывала действие, которое усиливалось с увеличением дозы. Первые признаки действия проявлялись между 2-12 минутами при подкожном введении.

Позднее (1882) R. Gnaus, применяя гиосцин с целью обезболивания при кардиалгии, невралгии тройничного нерва и других заболеваниях, пришел к выводу, что гиосцин, подобно гиосциамину, как болеутоляющее средство бесполезен. Он применял гиосцин только как снотворное и быстро успокаивающее средство.

По мнению же F. Peterson'a с соавторами (1885) и A. Church'a (1885), бромистоводородный гиосцин не является хорошим успокаивающим средством. Однако и A. Church (1885), и Schaeffer (1886), и M. Bruce (1886) считали его полезным в случаях возбужденного состояния психических больных. Причем M. Bruce самой подходящей считал дозу гиосцина, равную 1/200 грана (0,0003г), не вызывающей никаких побочных явлений. J. Salgo (1888) называл гиосцин успокаивающим средством, не сравнимым ни с одним из существующих.

Т. А. Clausen (1883) на основании своих наблюдений утверждал, что болеутоляющее действие гиосцина близко к морфины, а спазмолитическое — слабее морфина, но сильнее атропина.

В.В.Ольдерогге (1896) вводил себе разные дозы скополамина и нашел, что при введении больших доз (0,001–0,0015) у него снижалась чувствительность.

Такое противоречие в характеристике действия гиосцина, данное вышеуказанными авторами, можно, по видимому, объяснить несовершенной очисткой препарата (С. Вилла, 1893; В.В.Ольдерогге и Н.А.Юрман, 1895; А.П.Орехов, 1938).

Экспериментально-терапевтическому изучению действия гиосцина посвятили также свои работы Н.С. Wood (1885); А. Schott (1886); К.Л.Павлов, (1889), причем последний, наряду с понижением возбудимости коры головного мозга, наблюдал у собак незначительное снижение болевой чувствительности почти без изменения при этом тактильной.

На снижение электрической возбудимости коры мозга после введения животным (собакам, кошкам, кроликам) гиосцина или скополамина указывал и В.И.Рамм (1894). Автор наносил раздражение с помощью аппарата Дюбуа-Реймона и во всех проведенных опытах наблюдал снижение электрической возбудимости коры мозга до нуля после введения скополамина. Двигательное возбуждение у животных он не мог получить при раздражении, длившемся даже целую минуту. На этом основании автор считал скополамин показанным для снятия судорог.

В. Ernst (1893) и К.Л.Павлов (1889) отметили высокую устойчивость животных к гиосцину. Так, например, К.Л.Павлову не

удалось определить смертельную дозу для собак и кроликов, даже при внутривенном введении огромных количеств гиосцина. О большой устойчивости собак, кошек, кроликов, сельскохозяйственных животных к скополамину говорили Н.П.Кравков (1917); Е. Fröhner (1928); И.А.Гусынин (1951).

У собак, как и у лягушек, К.Л.Павлов наблюдал припадки возбуждения в виде беспокойства, лая, бегания животного, после которого наступал сон. На наличие двигательного возбуждения указывал также Е. Fröhner (1928, стр. III).

А.А. Sohrt, обсуждая вопрос о снотворном действии скополамина, говорил, что при бессоннице на почве болевых ощущений применение его неудобно, т.к. при этом усиливалось моторное возбуждение.

М.И.Граменицкий (1940); И.А.Гусынин (1951); И.Е. Мозгов (1952), напротив, полагали, что скополамин, как средство, почти не дающее симптомов возбуждения, следует назначать как снотворное и успокаивающее при бессоннице и возбуждении, особенно двигательном.

По Р.Кешни (1930) сон наступает под влиянием скополамина не столько вследствие торможения коры, сколько в результате уменьшения боли.

В литературе встретилось указание на то, что скополамин усиливал действие барбитуратов, причем в опытах с атропином этот эффект возрастал с увеличением дозы, а при применении скополамина он был наибольшим при дозе 16 ммолей/кг (М.Н. Mensch B.K. Jongh, 1958).

Н. А. Vaxcel (1953) предложил использовать скополамин с хлоралозой для активизации ЭЭГ эпилептиков. Назначение этой смеси больным с психомоторной эпилепсией вызывало приступ острого психоза. Во французской литературе Н. Vaxcel (1954) указывал на ценность данной комбинации для выявления эпилептических приступов на ЭЭГ, в тех случаях, когда клинически изменения не определялись.

В. Монгое и другие (1956) изучали действие этой смеси с помощью электроэнцефалографии на добровольцах и неврологических больных. Оказалось, что из 45 здоровых людей только у двух наблюдались явления двигательного возбуждения с галлюцинациями и иллюзиями. У остальных 43 человек отметили резкую активизацию ЭЭГ, но без нарушений психических и неврологических данных. У психических же больных эта смесь вызывала в большинстве случаев вспышку психического возбуждения.

При продолжительном применении скополамина (гисцина) наблюдалось привыкание к нему (Н. И. Лобасов, 1893; Р. Ернат, 1893; В. В. Ольдерогге и Н. А. Юрман, 1895). Н. Б. Цветкова (1956) отрицает привыкание больных к скополамину.

Скополамин прекращал слюноотделение, отделение желудочного сока, сока поджелудочной железы и отделение пота (Д. А. Каминский, 1895); оказывал двухфазное действие на желчеотделительный процесс — вначале увеличение, затем — снижение. Это действие выражено сильнее, чем у атропина. Подобно атропину, скополамин изменял химический состав желчи (Н. П. Скакун, 1958).

Скополамин в дозе 0,4–0,6 мг. является одним из наиболее эффективных противорвотных препаратов (В. А. Greene и другие, 1961).

Исходя из накопленных данных о действии скополамина на организм животных и человека, последний в дальнейшем нашел применение в различных областях медицины. Юрьевский профессор Рельман в 1893 году первый применил скополамин в клинике глазных болезней в виде солянокислой соли как средство, расширяющее зрачок. В 1895 году В.В.Скьдеротте и Н.А.Юрман применили скополамин при неврастенических заболеваниях как средство борьбы с возбуждением. Для лечения паркинсонизма скополамин был предложен R. Gnauck'ом в 1882 году и, наконец, в хирургии и для обезболивания родов.

На применении скополамина в хирургии и в акушерской практике остановимся подробнее, так как обезболивающие свойства скополамина являются предметом нашего изучения.

Предложение использовать скополамин в сочетании с морфином перед операцией было впервые сделано баденским психиатром Schneiderlin'ом в 1900 году. Несколько ранее (1893)

Schneiderlin применял указанную смесь, как наиболее эффективную, для борьбы с явлениями возбуждения у психических больных.

Действительно, Schneiderlin'у удалось произвести совершенно безболезненно под скополамин-морфинным наркозом целый ряд операций (отнятие голени и бедра, иссечение таранной кости, вымучение опухолей), о которых он сообщил в своей работе в 1903 году. Преимущества этого метода Schneiderlin видел в полной его безопасности, простоте выполнения, наличии спокойного и продолжительного сна без появления рвоты или бронхита. Ввиду различной чувствительности больных к скополамину Schneiderlin начинал введение скополамина с очень небольшой дозы (0,3 мг

скополамина и 0,01 г морфина). Если от одного введения достаточно глубокого сна не наступало, он через 2 часа введение повторял в той же дозе или даже большей. Иногда приходилось вводить и третий раз. Таким образом, эмпирическим путем подбиралась нужная доза, вызывающая полное обезболивание. ~~////////~~
~~////////~~ Более 0,001 скополамина и 0,03 морфина на приём ему вводить не приходилось. Наиболее глубокий сон наступал через $1\frac{1}{2}$ - 2 часа после инъекции.

Безопасность метода, как полагал **Schneiderlin**, основана на известном уже в то время противоположном действии скополамина и морфина на дыхательный центр и сердечную деятельность. Так, например, морфин замедлял дыхание, скополамин его ускорял, морфин замедлял сердцебиение, скополамин по **Schneiderlin**у его ускорял, морфин парализовал чувствительные нервы, скополамин-двигательные. В наркотическом действии оба эти вещества усиливали друг друга.

Наблюдения **Schneiderlin**а были в основном подтверждены **Korff**ом в 1901 и И.И.Грековым также в 1901 году. Так **Korff** провел 80 операций под скополамин-морфинным наркозом и остался очень доволен полученным результатом. В свою очередь **Korff** предложил несколько видоизменить метод **Schneiderlin**а, а именно дозу не подбирать, а прямо вводить 2 раза с промежутками в $1\frac{1}{2}$ - 2 часа по 0,4 мг скополамина и 0,01 г морфина. Если обезболивания не наступало, дать хлороформ. При этом хлороформа расходовалось меньше, возбуждение отсутствовало и наркоз протекал лучше. Такой смешанный скополамин-морфинно-хлороформный наркоз применялся **Korff**ом в большинстве

случаев также и у детей с наилучшим результатом. Лишь в 7 случаях автор обходился одним впрыскиванием без хлороформа. В конце своей работы Корф высказывал предположение, что, если повысить количество вводимого скополамина, то можно обойтись и без хлороформа. Год спустя, (1902) во второй своей работе, Корф описал способ введения, давший ему возможность произвести 15 операций без хлороформа при полном обезболивании. Каждому больному он вводил смесь 3 раза: за 4 часа, за 2 и за полчаса до операции. При кратковременных операциях он вводил смесь за 2 часа и за полчаса до операции. Каждое введение содержало 1,2 мг (0,0012) скополамина и 0,01 г морфина. Полученные результаты от введения такой смеси он назвал блестящими. Неудач не было ни разу. Противопоказанием для этого наркоза по Корфу являлись операции на голове, так как раны на голове и шее кровоточили сильнее обычного в результате повышения кровяного давления и прилива крови к голове. На 130 наркозах автор особых осложнений не наблюдал.

И.И.Греков (1901) далеко не в таком восторге от способа Schneiderlin'a, так как состояние наркоза им было достигнуто лишь в единичных случаях, дозу считал слишком опасной, а сам метод хлопотливым. И.И.Греков считал, что скополаминово-морфинный наркоз следует применять только лишь при операции у душевно-больных и невропатических субъектов, а иначе как дополнение к местному обезболиванию.

В.Н.Гейнац (1902) в своей работе выразил удивление тому, что за 2 года, прошедших после опубликования метода, Schneiderlin'a известны всего 2 автора, применявшие данный

метод. Это Kottf из клиники Schinzingen'a во Freiburg'e и И.И.Треков из женской обуховской больницы. Первый предсказывал этому способу большую будущность, второй относился к нему отрицательно.

Ввиду таких противоречий В.Н.Гейнац и решил применить этот способ наркоза на больных в госпитальной хирургической клинике Военно-медицинской академии. Правда число наблюдений было невелико, всего 38 случаев, однако результаты оказались утешительными.

Введение смеси В.Н.Гейнац проводил по Kottf'у с той лишь разницей, что морфин вводил в дозе 0,015, а не 0,01 г.

Через полчаса - час после первого, чаще после второго введения смеси, больной лишался сознания и погружался в глубокий сон, продолжавшийся 6-8 часов. На внешние раздражения больные реагировали вяло, медленно отводили раздражаемую часть тела. При таком состоянии можно было сделать любую операцию безболезненно.

Несмотря на увеличенную дозу морфина, автору такое состояние удалось достигнуть только лишь в 18 случаях из 38. В остальных 20 случаях больные реагировали на болевое раздражение, двигались, открывали глаза. В этих случаях, как советовал Kottf, В.Н.Гейнац добавлял минимальное количество хлороформа, иногда нескольких капель было достаточно, чтобы вызвать глубокий сон. В 7 случаях В.Н.Гейнац применял сочетание скополаминового обезболивания с местной анестезией кокаином. Такую комбинацию он считал выгодной в случаях отрицательного действия скополаминового обезболивания. Кокаина в этих случаях расходовалось мало, не больше половины обычного количества.

При болезненных перевязках В.Н.Гейнац вводил подкожно за 15-20 минут морфина 0,015 и скополамина 0,0012 грамма. Детям, моложе 15 лет, скополаминово-морфийный наркоз автор применять не стал после того, как получил неприятные осложнения у 14-летнего мальчика. Автор считал метод заслуживающим внимания и дальнейшего изучения.

С.Н.Делицин (1904) в своей монографии указывал на значительное распространение предложенного метода, простота и точность которого привлекали внимание клиницистов. В ряде клиник скополамин-морфийный наркоз почти полностью вытеснил хлороформ.

Р.Р.Вреден называл скополамин "истинно гуманным средством", так как больные, засыпая задолго до операции, не испытывали страха, а после операции ничего не помнили о ней.

На XI съезде Российских хирургов в 1911 году вопрос о скополамин-морфийном наркозе был программным. В своем докладе В.М.Мицц сообщал, что он применял скополамин в дозе 0,4 мг для женщин и 0,5-для мужчин, а вместо морфина ввел вновь предложенный пантопон в дозе 0,04 г. Сон после введения смеси наступал через 10-20 минут неглубокий; оклик, прикосновение вызывали пробуждение. Эфирный наркоз на фоне скополаминового сна протекал лучше, без удушья, и эфира расходовалось всего 5-10 г. После операции сон продолжался в течение нескольких часов. Сильных болевых ощущений в послеоперационном периоде больные не испытывали, поэтому ни в одном случае дополнительно вводить морфин не приходилось. Таким образом, у автора сложилось благоприятное впечатление от данного вида наркоза.

Однако при обсуждении этого вопроса на съезде наметились 2 точки зрения о скополамин-морфийном или пантопонном наркозе.

Так В.А.Оппель (1911), не отмечая преимуществ этого вида наркоза перед имеющимися наркотическими средствами, категорически возражал против применения скополамин-пантопонного наркоза.

Л.А.Дивавин (1911), применяя скополамин-пантопонные инъекции перед местной анестезией новокаином, наряду с понижением боли, наблюдал побочные явления, которые оставили у него тяжелое чувство. Исходя из своих наблюдений, автор считал, что с применением этих средств нужно быть в высшей степени осторожным и не увеличивать дозу скополамина, как это рекомендуют некоторые клиницисты.

И.К.Спижарный (1911) после введения скополамина с пантопоном в двух случаях из 13 наблюдал осложнения со стороны дыхания, что заставило его сдержанно относиться к этой комбинации.

Наоборот, И.П.Скляров (1911) не был согласен со столь суровым приговором, высказанным В.А.Оппелем по адресу скополамин-морфин-хлороформного наркоза, т.к. в их клинике этот вид наркоза применили уже в 900 случаях с хорошим результатом. При самых широких показаниях не было отмечено ни одного неблагоприятного случая. Поэтому И.П.Скляров был намерен и в дальнейшем пользоваться этим методом, т.к. не видел оснований отказываться от него.

Вполне положительно о применении скополамина с морфином или пантопоном в хирургии высказались на съезде также А.А.Абрамханов (1911); Л.И.Кепинов (1911) и другие.

Указанные две точки зрения в оценке скополаминовых смесей, наметившиеся на XI съезде Российских хирургов, продолжали сохраняться и в дальнейшем.

А.И.Григорян (1911) вводил 0,0004 скополамина и 0,02 морфина, однако полного обезболивания не наблюдал, т.к. больные (80 человек) всегда реагировали на укол, кожный разрез и даже на мытье твердой щеткой. Исходя из этого, А.И.Григорян не может согласиться с теми авторами, по мнению которых можно производить операцию безболезненно под одним скополамин-морфинным наркозом. Добавление же хлороформа давало хороший эффект. Наркоз наступал без возбуждения.

М.О.Клейман (1913) отмечал, что полный наркоз от пантопона со скополамином удавалось получать весьма редко, в считанных случаях, т.к. скополамин оказывал слабое наркотическое действие на головной мозг. Амнезия была слабо выражена, т.к. больные могли припомнить все моменты вплоть до начала эфирного наркоза.

Однако Д.М.Российский (1913); Ф.Р.Иогансен (1914); Л.А.Дивавин (1913, 1928), применяя пантопон или морфин-скополаминовые смеси перед эфирным, хлороформным наркозом или местной анестезией, получали хорошие результаты.

В.Т.Донецкий (1930) применял метод комбинирования спинно-мозговой анестезии с предварительным введением скополамина с пантопоном с целью углубить и удлинить эффективность спинно-мозговой анестезии. Он вводил смесь скополамин-пантопона за час или 40 минут до операции, а затем производил спинно-мозговую анестезию новокаином. Больные засыпали глубоким спокойным сном через 8-10 минут. Этой анестезии хватало на 2 часа. После операции сон продолжался от 3 до 10 часов с последующей скополаминовой амнезией. Автор наблюдал 3 случая смерти, которые связывал с этим методом обезболивания.

Для улучшения предоперационной подготовки, с двадцатых годов нашего столетия состав скополаминовых смесей начал усложняться, причем варьировались главным образом анальгетики, скополамин же оставался неизменным.

Так Киршнер предложил для основного наркоза медленное подкожное или внутривенное введение смеси, состоящей из 0,0005 скополамина, 0,01 эйкодала, 0,025 эфетонина ("слабый скофедал"). В удвоенных дозах эта смесь называлась "крепкий скофедал". Для внутривенного введения автор считал пригодным только "слабый скофедал".

Клинически применение скофедала в нашей стране изучалось Н.И.Мининым и Н.Н.Старченко (1957). Авторами отмечены положительные качества смеси, как дополнение к местной анестезии.

Г.Б.Быховский (1929) несколько видоизменил эту смесь и вводил за $1\frac{1}{2}$ часа до операции первую ампулу, содержащую эйкодала - 0,02 + скополамина - 0,0005 + эфедрина - 0,025. Через $\frac{3}{4}$ часа второе введение - эйкодал 0,02 + скополамин 0,001 + эфедрин 0,025, а у крепких и молодых людей производил третье введение за $\frac{1}{4}$ часа до операции. В этой смеси эйкодал исполнял роль болеутоляющего средства и имел преимущество перед морфином, так как меньше влиял на дыхательный центр, а эфедрин являлся как бы противоядием скополамина, снимая его угнетающее действие на дыхательный центр. В 25% случаев к этой смеси приходилось добавлять немного эфира. Г.Б.Быховский считал эту смесь неудобной с методической точки зрения.

В.М.Захарин (1947), проверив в эксперименте действие смеси Киршнера, установил, что при внутривенном введении эйкодала

резко снижалось кровяное давление; морфин в такой же дозе снижал его меньше. Эфетонин повышал кровяное давление скачками и кратковременно, а кофеин действовал более равномерно и длительно. На основании своих опытов В.М.Захарин предложил смесь, которую он применял в клинике с 1937 года, в составе 0,015 морфина, 0,0005 скополамина и 0,2 кофеина, растворенную в 1,2 - 1,5 мл дистиллированной воды. У значительного большинства людей от применения смеси автор наблюдал ретроградную амнезию. Особенно хороший результат от смеси им получен у стариков. Осложнений не наблюдалось. Эта смесь давала хороший результат и в борьбе с шоком.

Смесь В.М.Захарина применяли в клинике Н.И.Минин и Н.Н.Старченко (1957), вводя ее подкожно и внутривенно, как дополнение к местной анестезии. Внутривенное введение выгоднее подкожного (А.В.Старицкий, 1957). П.Л.Сельцовский (1950) предложил использовать для основного наркоза свою противошоковую жидкость, дополнив ее морфином со скополамином. Из 300 проведенных операций в трех случаях имело место возбуждение у больных, в прошлом злоупотреблявших алкоголем.

В настоящее время для целей полного наркоза скополамин не употребляется, ввиду токсичности и возможности получения тяжелых осложнений после введения как одного, так и в сочетании с морфином (А.М. Заблудовский, 1946; С.М.Рубашев, 1948; И.С.Жоров, 1951; А.В.Старицкий, 1957).

Однако ряд авторов (И.С.Жоров, 1951; 1959; П.К.Дьяченко, В.М. Виноградов, 1957, 1961, 1962; Ю.В.Берингер и А.А.Зыков, 1958; Е.Н.Мешалкин и В.П.Смольников, 1959) продолжают рекомендовать скополамин для базис-наркоза в комбинации с общим и

местным обезболиванием, т.к. у него имеется ряд преимуществ перед другими средствами, в частности, перед атропином. Эти преимущества следующие: наличие успокаивающего и снотворного действия, большая наркотическая широта, наличие амнезии, отсутствие выраженной тахикардии. Скополамин в большей степени, чем атропин вызывает уменьшение секреции бронхиальных желез. Правда В.И.Скворцов (1948) указывал, что у некоторых людей сну предшествует беспокойство, расстройство речи, галлюцинации, но эти явления, по его мнению, не могут считаться противопоказаниями к рациональному применению скополамина.

В связи с вышеизложенным продолжается разработка методов введения скополамина, дозировка и изучаются наилучшие комбинации его. Так, например, И.С.Жоровым и М.Д.Машковским (1952) предложена новая смесь скополамина, названная эскодолом, которая состоит из скополамина бромистоводородного — 0,0005, промедола — 0,02 и эфедрина — 0,025, разведенных в 1 мл дистиллированной воды. Эскодол (скополамин+промедол). Смеси вводятся подкожно или внутримышечно по 1 мл.

Сравнительную клиническую оценку различных смесей /"скофедал" — Киршнера; смесь В.М.Захарина (скополамин+кофеин+морфин); и эскодол/ провел А.В.Старицкий (1957). Оказалось, что лучшие результаты получены после двукратного введения смеси за 1 час и полчаса до операции по 1 мл с общей дозой скополамина 0,001.

Названные скополаминовые смеси вызывали чувство успокоения, безразличного отношения к окружающему, легкую эйфорию, выражающуюся словоохотливостью, а затем дремотное состояние.

Послеоперационный период характерен вторичным сном, ретроградной амнезией, продолжительным отсутствием болей в ране.

Скополаминовые смеси повышали кровяное давление в течение 2 - 4 часов на 20-40 мм ртутного столба и несколько учащали дыхание.

Противопоказанием для применения скополаминовых смесей А.В.Старицкий (1957) считал алкоголизм, гипертоническую болезнь, детский возраст.

В двух случаях передозировки скополамина в 10 раз (одна доза 0,005) отмечено двигательное возбуждение, галлюцинации, гиперестезия в ране во время операции. Судя по приложенной в работе таблице, складывается впечатление, что лучшие показатели получены от применения скофедала, хуже от эскодола и, наконец, смеси В.М.Захарина.

В самые последние годы скополаминовые смеси еще больше усложнились за счет добавления антигистаминных, адренолитических и других веществ.

В.В.Земляничков (1957), изучая в клинике применение гипбернационной смеси (эскодол-аминазин), указал на то, что применение этих смесей в сочетании с местной анестезией, а также с различными видами наркоза имеет большие достоинства и заслуживает большего распространения.

В.Р. Nazholdt, (1958), исследуя клинически различные комбинации, применяемые для базиснаркоза, нашел, что лучшим средством для подготовки к наркозу при минимальных побочных явлениях оказалась смесь морфина (14 мг) и скополамина (0,6 мг), введенная подкожно.

Ю.С.Гилевич (1958, 1959); П.И.Лотвиненко с соавторами (1959) изучали в эксперименте и клинике влияние сложных нейролептических смесей на гемодинамику и дыхание, в состав которых входил скополамин.

От применения смеси по разработанной авторами методике больные хорошо спали перед операцией, или спокойно на операцию и хорошо ее переносили. Особых гемодинамических расстройств не отмечено.

Э.Ф.Васар (1960), на основании своей работы, считал для достижения гипотермии более целесообразным вводить в состав фармакологических смесей скополамин, а не атропин, т.к. на фоне действия скополамина были значительно меньше выражены изучавшиеся им функциональные изменения.

А. Antoni и F. Nenni (1957) успешно применяли скополамин внутрь у детей с целью предоперационной подготовки. Скополамин они давали за 30 минут до удаления зубов в дозах 1/200 или 1/150 грама в зависимости от возраста детей. Побочных явлений не наблюдалось. Скополамин авторы считали лучшим успокаивающим средством для предоперационной подготовки детей.

Eger, Edmond с соавторами (1961) вводил детям за 60-90 минут до дачи наркоза атропин или скополамин, или смесь атропин+морфин, скополамин+морфин. Авторами установлено, что во всех случаях скополамин был активнее атропина в отношении транквилизирующего действия и предупреждения ларингоспазма. При применении скополамина в меньшей степени были выражены тахикардия, потливость и секреция слизи. При использовании комбинации

скополамин-морфин транквилизирующее действие было выражено значительно сильнее и наркоз наступал быстрее, чем при других комбинациях, изученных авторами.

Е.Н.Медведский (1962) применял 0,25 мг скополамина в смеси с 20 мг морфина и 40 мг димедрола перед местной анестезией новокаином. Смесь вводили дважды за 1,5 часа и 30 минут до операции. У 10 из 50 больных был получен хороший обезболивающий эффект; у 8 — болевая реакция была значительно ослаблена.

Г.М.Миронов (1962) 264 больным за 40 и 30 минут до операции вводил смесь, содержащую 0,5 мг скополамина и по 20 мг промедола, пантопона и димедрола. Через 15-20 минут наступал легко нарушаемый сон, после местной анестезии новокаином сон становился глубже. Артериальное давление у большинства больных было стойким или понижалось не более, чем на 10-15 мм рт.ст. Заметных изменений пульса и дыхания не было.

Теперь перейдем к описанию применения скополамина для обезболивания родов.

Впервые скополамин с морфином в акушерской практике применил R. Steinbüchel в 1903 году в Граце. Так как им преследовалась цель получить ослабление болезненности, а не наркоз, то он применял значительно меньшие дозы скополамина, чем в хирургии. Роденицы получали 1 — 2 инъекции по 0,0003 — 0,0004 скополамина и 0,01 морфина. Из 20 случаев только в одном отмечено недостаточное болеутоляющее действие, поэтому он пришел к выводу, что метод вполне удовлетворяет цели, имеет преимущества перед многими болеутоляющими средствами, не имея в то же время их недостатков. Преимущества этого метода заключались в том,

что болезненность родов значительно понижалась, а сознание не терялось и отсутствовало расслабление брюшного пресса, следовательно, не замедлялась родовая деятельность. Кроме того, скополамином препятствовал угнетающему действию морфина на дыхательный центр. R. Steinbuechel отмечал, что снижение болевой чувствительности было выражено в такой резкой степени, что имела возможность даже проводить наиболее болезненные акушерские операции, не вызывая особенных жалоб со стороны роженицы. Сам способ безопасен и прост.

Вскоре после опубликования работы R. Steinbuechel¹ начались испытания метода и появились сообщения о результатах наблюдений, правда, на небольшом числе случаев.

Так Wartapetian (1904); Reining ; Neingarten ; Ziffer, (1905); Fuschsig (1905); Pilsarzewski (1905); Laurendan, (1905) и другие сообщали, что у большинства женщин после применения скополамина с морфином в дозах, близких к тем, которые применял R. Steinbuechel¹, получены хорошие результаты. В единичных случаях наступало состояние возбуждения и спутанность идей. Однако серьезных осложнений не наблюдалось (цит. по С.Г.Зарецкому, 1910).

Неблагоприятные результаты получил A. Bertino (1907). Он вводил по 0,0005 скополамина и 0,01 морфина один или два раза. Хороший эффект и без нарушения течения родов им получен только в 45% случаев, а в 36% не получилось никакого результата. Причем у 38 из 400 женщин прекратилась родовая деятельность, а у 70 — наблюдались побочные явления. Поэтому автор считал этот метод незаслуживающим рекомендации.

С появлением большой и обстоятельной работы Gauss'a (1906) из Фрейбургской клиники König'a, применение скополамин-морфийного метода вступило в новый этап. Gauss, применяя скополамин с морфином у 500 женщин, выработал особый метод введения веществ, который позволял создавать у женщин состояние полунаркоза — "Dämmer Schlaf". Это особый род сумеречного состояния, при котором сохраняется способность восприятия впечатлений, но утрачивается способность их воспроизведения. Роженицы реагируют на появление каждой отдельной схватки или потуги, относятся сознательно в каждый данный момент к протекающим перед их глазами явлениям, но спустя полчаса совершенно забывают о пережитых впечатлениях. После прекращения действия скополамина наступала амнезия и создавалось впечатление совершенной безболезненности родов. Первая инъекция 0,00045 — 0,0006 скополамина и 0,01 морфина производилась в момент установления ритмичных сокращений матки и болезненности этих сокращений. Если действие первой инъекции не проявлялось, то вводили еще 0,00015 скополамина без морфина и так далее, вплоть до появления сумеречного состояния.

Следует отметить, что во время сумеречного состояния не бывает полной безболезненности, последняя лишь понижается, иногда в значительной степени. Дреmlющая во время пауз, женщина просыпается при каждой схватке, проявляет внешние признаки болезненности, стонет и жалуется на боль. Основная цель "сумеречного состояния" в последующей амнезии.

Наибольшая доза, вводимая Gauss'ом женщинам, была 0,00375 скополамина и 0,03 морфина.

Им наблюдались побочные явления: жажда, покраснение лица, мидриаз, иногда подергивания в пальцах рук (двигательное беспокойство) и ослабление схваток. Последнее было отнесено за счет морфина, поэтому дозу морфина по-возможности уменьшали. Однако применение одного скополамина без морфина / Gauss (1907), Bass, 1907/, не рекомендовалось, так как при этом зачастую наблюдалось состояние возбуждения. Наркоз под влиянием обоих алкалоидов протекал спокойнее.

Все изложенное в работе Gauss'a... не поощряет, по крайней мере, меня к опытам с скополамином-морфинным наркозом" писал Е.М.Курдиновский ("Об обезболивании нормальных родов", 1906, стр.74).

Метод Gauss'a получил очень широкое распространение, но отзывы о нем были разными. Так, например, Noschelsen (1906) выступил против предложенного способа и вообще против применения скополамина с морфином в акушерстве, так как из 100 случаев скополаминового полунаркоза в десяти наблюдал сильное беспокойство, в четырех - галлюцинации и в трех - клонические судороги. На основании своих наблюдений автор предостерегал от применения скополамина - этого страшного яда (цит. по С.Г.Зарецкому 1910). К нему присоединились Steffen (1907); J. Huber (1913) и другие.

Ряд авторов (Frigyesi, 1909; Beruti, 1909; W. Wakefield 1915; J. Polak, 1916 и другие) применяли метод скополамин-морфинного полунаркоза с лучшими результатами. Frigyesi (1909), например, писал, что этот метод превосходит по результатам все другие методы; что при правильной дозировке побочные влияния не опасны ни для матери ни для плода.

Gminder (1907) введение скополамина по 0,0001 — 0,00045 с морфином повторял через каждые полчаса или час до тех пор, пока не достигал безболезненности схваток, в связи с чем ему приходилось вводить слишком большие дозы скополамина. Он наблюдал токсические явления и судороги, подобные эclamптическим, однако безболезненности достиг только в 58 случаях из 100.

Kronig на XVI Международном медицинском Конгрессе в Будапеште в 1909 году в заключительном слове сообщил, что метод скополамин-морфийного полунаркоза не вполне удовлетворяет всем нашим желаниям. На основании материала клиники, превышающего 2000 родов, применение этого метода считал не опасным ни для матери ни для ребенка.

Из отрицательных сторон этого метода Kronig назвал сложность техники, появление возбуждения, которое производило неприятное впечатление на окружающих, и удлинение родового акта. Но в сравнении с преимуществами метода все эти невыгодные стороны оказывались ничтожными (цит. по С.Г.Зарецкому, 1910).

В.Ф.Федоров (1911), выступая на секции акушерства и женских болезней на Пироговском съезде, где обсуждался вопрос о скополамин-морфийном наркозе во время родов, дал положительную оценку этому наркозу, но все же отметил часто встречающиеся осложнения со стороны матери, поэтому морфин в этой смеси заменил новым средством пантопоном.

Автор вводил пантопон 0,04 + скополамин 0,0004 и получал хорошие результаты. В 33 случаях введение смеси производилось однократно, в 14 — повторялось через 3-5 часов. Побочных явлений отмечено не было. Применение этой смеси при зашивании

промежности, дало менее удовлетворительные результаты. В.Ф.Федоров считал, что для обезболивания родов пантопон-скополамиин заслуживает предпочтения перед скополамиин-морфином.

Ф.Н.Ильин (1911) выступил против оценки скополамиин-морфинного наркоза, данной В.Ф.Федоровым, т.к. общее впечатление от применения скополамиина с морфином было хорошим. Такого же взгляда, как утверждал Ф.Н.Ильин, придерживалось и большинство заграничных акушеров, за исключением главного противника Nocheisen'a. Л.Л.Окинчин (1911) с успехом применял скополамиин с пантопоном при гинекологических операциях.

В 1912 году Siegel, с целью упрощения метода Gauss'a, предложил 3 схемы, цель которых-исключить возможность передозировки. В этих схемах он заменил морфин вначале нарकोфином; затем амнезином.

От первых двух схем Siegel отказался, считая их несовершенными, а третью, предложенную в 1918 году, оценивал неопасной для матери и плода и дающей лучшую амнезию. (Цит. по П.Маненкову и М.Романову).

Как схему Gauss'a так и схему Siegel'a одни авторы одобряли, другие нет, т.к. получали после ее применения ослабление схваток, возбуждение у рожениц и асфиксию плода.

По данным Werner'a (1922) асфиксия наблюдалась у каждого второго ребенка.

В дальнейшем акушеры продолжали пользоваться способом Gauss'a, только морфин одни заменяли пантопоном (Kolde, 1911; Viemmer, 1912; Bürgi, 1914; Esch, 1914; К.К.Скробанский, 1935); другие - дионином (Menge и Neu); третьи - параморфином (Kossow, 1922) (цит. по П.Маненкову и М.Романову).

В 1921 году появилась новая схема Lembke-Gauss'a, которая мало чем отличалась от схемы Siegel'a. Большинство акушеров схеме Siegel'a применяли охотнее схемы Lembke-Gauss'a (Е.И.Кватер, 1936).

В 1930 году Н. Sellcheim предложил новый метод обезболивания родов в сумеречном состоянии — скопаном — это ликер, который состоял из пантопона 0,015, скополамина бромидрата 0,0005, глицерина 1,0, спирта 5,0, сахарного сиропа до 30,0. Ликер давался внутрь за 30-45 минут до ожидаемого прорезывания головки, так как его действие было непродолжительным.

Н. Sellcheim получал хороший результат в 85-90% и нашел это средство безопасным для матери и плода.

Такого же мнения придерживались: М. Wachtel (1931);
Г. Jaeger (1931).

М. Wachtel (1931) вместо пантопона применял дилаудид, а также хинин и экстракт из задней доли гипофиза для усиления схваток.

W. A. Ruch (1938), сравнивая эффективность действия морфин-скополамина и дилаудид-скополамина в первой стадии родов, отдавал предпочтение последней комбинации. В некоторых случаях, при возбужденном состоянии рожениц, назначал еще барбитураты.

В. J. Hanley (1941) считал наилучшим для обезболивания родов совместное введение скополамина с нембуталом. Раньше автор применял эту комбинацию в течение 9 лет в сочетании с спинномозговой анестезией. Состояние расслабления, с которым больные шли на хирургическую операцию, часто удерживалось в течение всей операции.

В. Ноосен (1928); Н. Kirschbaum (1942) применяли один скополамин для обезболивания родов и получали хорошие результаты, указывающие на эффективность и безопасность скополамина в акушерстве.

В своей работе Н. Kirschbaum сообщал о результатах 1481 родов (с 1930 - 1941) в Детройте. В последние месяцы беременности у женщин определялась чувствительность на введение скополамина. 1/1000 грама скополамина вводили под кожу руки и определяли степень покраснения места вокруг инъекции. Степень реакции кожи обычно пропорциональна степени возбуждения женщины при родах от скополамина. Женщина, показавшая реакцию кожи ++++, была обычно гипервозбуждена во время родов, что не рассматривалось как противопоказание к назначению скополамина. Этой реакцией выяснялось, что данная женщина потребует большего внимания во время родов, чем другие. Начинали введение скополамина с момента установления ритмичных схваток, что соответствовало началу раскрытия шейки.

Так как скополамин выводится из организма через 2 часа и так как имеется индивидуальная чувствительность к нему, то скополамин начинали вводить со средней дозы (3 раза по 1/100 грама в течение часа), выведенной по данным В. Ноосен, а затем по 1/100 грама каждые 2 часа, считая от последнего введения. Количество повторных введений индивидуализировалось для каждой женщины. Н. Kirschbaum'у приходилось вводить от 1 до 26 раз без плохих последствий. Среднее количество введений - 5. В периоде изгнания применяли ингаляционные наркотики: эфир, этилен, циклопропан, закись азота. Резких изменений со

стороны сердечно-сосудистой системы, кровяного давления и дыхания не было. Температура тела имела тенденцию к небольшому повышению. Обычно женщины после введения скополамина становились спокойнее. В некоторых случаях наблюдалось исключительное возбуждение (13 случаев) в 4 — среднее и в 7 — слабое возбуждение. В одном случае возбуждения обнаружен перелом метатарсальной кости. Всем возбужденным женщинам назначалось вдыхание эфира. Скополамин у всех женщин вызывал почти полную амнезию.

И.Е.Мозгов (1952) успешно применял скополамин с опионом или морфином при тяжелых болезненных родах у крупных животных. Операции удавалось производить без дополнительного наркотизирования или после ингаляции незначительного количества хлороформа.

С. Redy и W.Schumann (1943); W.Schumann (1944) применяли для обезболивания родов смесь деморол (лидол) — скополамин как одну, так и в сочетании с наркозом при акушерских операциях (Кесарское сечение).

Начиная с 1935 года, когда на IX Всесоюзном съезде акушеров и гинекологов было принято решение о массовом проведении обезболивания родов, появилось большое количество отечественных работ, сообщающих об эффективности действия различных методов обезболивания, в том числе и применении скополамина.

Так Р.Л.Лившина (1936); М.С. Малиновский (1937) на основании небольшого опыта считали скополамин-морфинный полунаркоз не удовлетворяющим требованиям.

М.П.Бабенкова (1936, 1937) применяла метод Siegel^{"a"}, заменив в нем амнезин пантопоном и хинином в соответствующих амнезину дозах. Она считала этот метод не безразличным для матери и плода и не рекомендовала его для массового обезболивания родов.

В.Савич (1936) предложил сочетание скополамина с серно-кислым магнием. Он сообщал, что Майданский и Семичев много раз применяли эту комбинацию и получали резкое усиление действия скополамина.

В литературе имеется много сообщений о результатах применения скопана, но в оценке действия его так же нет единого мнения. А.Г.Нихинсон (1927); П.М.Дозорцева и А.Н.Морозова (1938); Я.Х.Нолле (1938) относятся к нему отрицательно. К.К.Скробанский (1936); Г.Г.Гентер (1936); П.С.Вольвовская (1938); А.И.Галактионов (1938); Р.И.Мовшович (1938); П.А.Белошапко (1938); Ф.И.Рабинович (1940); Г.М.Бывальцева (1949) — положительно, несмотря на наблюдающуюся иногда слабость родовой деятельности и наличие асфиксии плода до 20%.

Ввиду того, что скопан Sellcheim^{"a"} не удовлетворял акушеров, Е.И.Кватер (1937) предложил применять для обезболивания родов аэрон (Vasano), так как камфарнокислые соли скополамина в этом препарате повышают тонус матки и считаются менее токсичными, чем бромистые. Кроме того, гиосциамин, содержащийся в аэроне, удлиняет действие скополамина. Сам скополамин проявляет свое действие быстро, но оно непродолжительно. Всего роженице давали 4 таблетки, в редких случаях 5. Обычно через 20-30 минут после приема двух таблеток боли

уменьшались, появлялось полудремотное состояние, а в некоторых случаях полное обезболивание. Эффект значительно усиливался, если комбинировался эврон с морфином. Последний вводился в 1% растворе 0,5 или 1 мл.

G.G. Passomore, E.W. Santa Cruz (1954) для обезболивания родов у 917 женщин применяли внутривенное или внутримышечное введение демерол-скополамина в одном шприце при одновременном назначении внутрь барбитуратов. Препараты вводили неоднократно. У женщин наблюдали тошноту, рвоту, небольшое головокружение, сонливость, покраснение лица, тахикардию, расширение зрачков. Авторы указывают, что этот метод принял широкие размеры и стал применяться не только в акушерстве, но и в других областях медицины, в частности в хирургии.

C.J. Bryans и C.M. Mulherin (1959) успешно применяли хлорпромазин с меперидином и скополамином для обезболивания родов.

E.L. Griffin и J.E. Clement (1960) промазин вводили внутримышечно, а меперидин, скополамин и леваллорфан - внутривенно.

Некоторые авторы (Лигнер) отмечали большое количество разрывов промежности при проведении родов под скополамином - морфинным наркозом (19,5% разрывов вместо 9% у рожениц без наркоза). Увеличение процента разрывов объясняли беспокойным состоянием рожениц (цит. по П.Г. Златину, 1940).

Е.М. Курдиновский (1906); П.М. Дозорцева и А.Н. Морозова, (1938) изучали в эксперименте на беременных животных действие скополамина, атропина и морфина. Оказалось, что все изученные средства не изменяли сократительной деятельности матки.

П.М.Дозорцева и А.Н.Морозова отметили только увеличение токсичности скополамина в условиях беременного организма.

Гольцбах доказал, что скополамин способен проходить через плаценту, т.к. после введения роенице скополамина автор смог найти его в моче плода (Цит. по М.С.Малиновскому, 1937).

Подкожно введенный скополамин переходит в молоко (Э.Штеркштейн, 1933).

Были зарегистрированы единичные случаи повышенной чувствительности к скополамину с изолированным вовлечением в процесс глотки. Первое сообщение принадлежало Н. Kirschbaum'у (1942). У трех женщин через несколько часов после введения скополамина развились отек языка и голосовой щели. Подобную же реакцию описал Steinberg (1945), который отметил, что набухание языка достигло размеров, в 5 -6 раз превышающих нормальную величину. Об аналогичном случае сообщал Meyer ,(1949) (Цит. по Г.А.Александрову, 1958).

Bardelaben сообщал об одном случае смерти от дозы скополамина 0,0003 (С.Г.Зарецкий, 1910).

В настоящее время в нашей стране скополамин для обезболивания родов не употребляется.

Из изложенного видно, что скополамин начал применяться задолго до того, как был вскрыт механизм его действия на центральную нервную систему. Вначале одни авторы эффект действия скополамина относили за счет угнетающего влияния его на все центры головного мозга, особенно чувствительной и двигательной сферы, чем и объясняли седативный, обезболивающий и снотворный эффект (Н.В.Вершинин, 1933; М.П.Николаев, 1948); другие,

Г. Мейер и Р. Готлиб (1940, т. I, стр. 100) считали, что скополамин в первую очередь снимает возбуждение двигательных центров.

В. В. Закусов (1953) понижение двигательной активности под влиянием скополамина объяснял его действием на экстрапирамидную систему, так как он затруднял передачу импульсов с пирамидных (нисходящих) путей на двигательные единицы спинного мозга, не угнетая сгибательный рефлекс задней конечности.

А. В. Вальдман (1950) на животных всегда отмечал повышение коленного рефлекса после введения 0,5 - 1 мг/кг скополамина.

Е. De Maar (1956) нашел, что скополамин в дозе 0,5 - 2 мг/кг также, как атропин и другие изучаемые им вещества, угнетали сгибательный рефлекс талимической кошки. У децеребрированных кошек такие же дозы не давали эффекта. Автором было отмечено, что скополамин, наряду с другими изучавшимися веществами, угнетал полисинаптический сгибательный рефлекс талимической кошки при целостности вентро-каудального отдела промежуточного мозга. Если угнетающее действие на спинальный полисинаптический рефлекс возникало при возбуждении вентро-каудального отдела промежуточного мозга, то скополамин угнетал этот эффект, тогда как облегчающее действие скополамина не угнеталось.

Открытие холинореактивных систем в головном мозгу значительно расширило понимание механизма действия скополамина.

Так было выяснено, что скополамин подавлял центральное действие ареколина, предупреждая развитие ареколиновых судорог (Н. В. Голяховский, 1948; М. Я. Михельсон, 1957; Э. В. Зеймаль, 1957)

и слабо или совсем не снимал судорог, вызванных никотином (Bovet и Longo, 1951; М.Я. Михельсон, 1957; Э.В. Зеймаль, 1957); активно влиял на постуральный тремор^{х)}, вызванный у обезьян после небольших повреждений ретикулярной субстанции субталамической области среднего мозга (Вернер и Унна, 1953) (цит. по Э.В. Зеймаль, 1957). Скополамин вызывал изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

По этому поводу А.В. Вальдман (1958, стр. 29) писал о том, что скополамин (0,05 – 0,1 мг/кг) у кроликов, кошек, собак и обезьян вызывал изменения ЭЭГ, сходные с таковыми при естественном сне (высокие синхронные волны с ритмом 10 – 15 секунд), что, впрочем, может и не сопровождаться "клинически" состоянием сна. Аналогичные по ритму потенциалы регистрировались и в подкорковых структурах. Различные афферентные стимулы, обычно вызывающие резкую десинхронизацию потенциалов на фоне синхронных ритмов ЭЭГ, не оказывали больших таких изменений после скополамина. Лишь очень интенсивное болевое раздражение вызывало появление ослабленной реакции пробуждения. Прямое электрическое раздражение ретикулярной формации среднего мозга и диффузных таламических ядер (т.е. активирующей восходящей системы) на фоне действия скополамина не сопровождалось более десинхронизацией биотоков мозга.

К.А. Бэйлор с соавторами (1958), изучая на кошках ряд антимускариновых веществ, установили, что наиболее сильное угнетающее действие на ретикулярную формацию ствола мозга, оказывал гиосцин. В дозе 0,1 мг/кг гиосцин, наряду с замедлением частоты ритмов и увеличением числа веретен, полностью

х) Тремор в состоянии покоя, наблюдаемый при паркинсонизме.

угнетал активацию ЭЭГ при раздражении ретикулярной формации.
Физостигмин (0,2 мг/кг) снимал действие гиосцина.

Г. Bremer (1935, 1938) установил, что перерезка среднего мозга вызывала на ЭЭГ изменения типичные для состояния сна. На основании этого открытия была выдвинута гипотеза, согласно которой состояние бодрствования поддерживалось импульсами, исходящими из ретикулярной формации среднего мозга.

Росси Дж.Р. и Цанкетти А., 1960 в своей монографии на стр. 160 писали, что согласно Брэдли (1953), а также Ринальди и Хивича (1955) ацетилхолин вызывает электроэнцефалографическую реакцию пробуждения на препарате "saraveal isole", тогда как в опытах Мантегадзини перерезка ствола мозга, расположенная варолиево моста, устраняла этот эффект.

А.М. Ostfeld, А. Aruguete (1962) изучали действие гиосцина на 54 здоровых мужчинах и женщинах в возрасте от 21 до 31 года. Гиосцин в дозах 0,15-0,8 мг на человека вводили подкожно. Препарат вызывал укорочение длительности ЭЭГ - реакцию пробуждения, умеренную брадикардию и уменьшение саливации. Кроме того, у людей появлялась сонливость, уменьшение речевой и двигательной активности. Доза гиосцина 0,8 мг вызывала зрительные и слуховые галлюцинации.

М.Д. Машковским и Р.Ю. Ильюченком (1960, 1961) было экспериментально показано наличие холинергических структур в ретикулярной формации среднего мозга и участие их в механизме активации корковой деятельности. При рассечении мозгового ствола на разных уровнях и с последующим введением антихолинэстеразных веществ, например галантамина, авторы наблюдали активацию ЭЭГ только в том случае, когда с корой больших полушарий оставалась связанной хотя бы часть среднего мозга.

Р.Ю.Ильиченко и Р.У.Островская (1962), продолжая работу в этом направлении, установили также, что холинэргические системы среднего мозга, участвующие в механизме активации корковой деятельности, являются преимущественно М-холино - реактивными системами. Холинолитические препараты (амизил, атропин) блокируют эти системы.

Из работ Н.Н.Аносова (1960); С.В.Аничкова и П.П.Денисенко (1962) известно также, что и скополамин вызывал изменения биопотенциалов подкорковых образований более значительно, чем в коре мозга.

Подобное блокирование ретикулярной формации приводило к угнетению ориентировочной реакции, что усиливало действие наркотиков и анальгетиков (П.П.Денисенко, 1962).

Наиболее чувствительными к скополамину оказались участки ретикулярной формации в районе ядер вестибулярного комплекса и тегментололиверного пути (Г.В.Ковалев, 1961).

Опыты многих авторов показали, что холинолитики различной химической структуры, в том числе и скополамин, оказывали противоположное влияние на условнорефлекторную деятельность животных, т.е. в малых дозах усиливали, а в больших - угнетали условнорефлекторную деятельность, причем был установлен двухсторонний антагонизм между центральными холиномиметиками, антихолинэстеразными и холинолитическими веществами (М.Я.Михельсон, 1957; П.П.Денисенко, 1960).

Р.Р. Dewe (1957) не отметил влияния скополамина ни на выработку дифференцировки, ни на запоминание у голубей.

Н.Б.Цветкова (1956) образовала условный рефлекс на введет

ние скополамина у больных с постэнцефалитическим паркинсо -
 низмом. Его отмечено усиливающее действие скополамина как раз
 на те стороны высшей нервной деятельности, которые, по ее
 мнению, в максимальной степени ослаблены при паркинсонизме.
 Его установлены 2 типа возникновения условных реакций на ско -
 поламин. У одной группы (5 человек) при первом введении фи -
 зиологического раствора (после 3 - 9 сочетаний условного раз -
 дражителя с безусловным) одновременно возник весь комплекс
 признаков действия скополамина. У другой - (13 человек)
 вначале возник условно-рефлекторный сон, замедление пульса,
 уменьшение саливации (после 3 - 12 сочетаний условного раз -
 дражителя с безусловным). На 4 - 18 день снижался мышечный
 тонус. Позднее (на 5 - 26 день сочетания) констатировано сниже -
 ние артериального давления, наконец, на 4 - 27 день - условно -
 рефлекторное уменьшение дрожания. Н.Б.Цветкова заметила, что
 при повторном курсе лечения скополамином условные реакции
 вырабатывались быстрее.

Скополамин в дозе 2 - 4 мг/кг способен усиливать действие
 дитилина у кошек (А.Ф.Данилов, 1957). Это предположительно
 объясняли самостоятельным курареподобным действием скополами -
 на в больших дозах.

Скополамин обладает конкурентной формой антагонизма к
 гистамину. Предполагается, что гистаминовый рецептор отличен
 от ацетилхолинового (J. Sakai ,1957).

Скополамин препятствовал действию ацетилхолина на рабочем
 органе. С помощью гиосциамин и скополамина экспериментально
 доказано, что анафилактический шок вызывался ацетилхолином,

а не гистамином, как это было принято считать до исследования D. Danielopolu si M. Patac^c (1954). Действительно, в опытах указанных авторов оба лекарственных вещества, препятствуя действию ацетилхолина, а не гистамина, предотвращали появление боли.

На основании вышесказанного, скополамин в настоящее время рассматривается как центральный холинолитик и рекомендуется для введения перед операцией в сочетании с рядом других лекарственных веществ.

Однако в доступной нам литературе мы встретили небольшое количество экспериментальных работ, изучавших анальгетические свойства скополамина и его комбинации.

Многочисленные же наблюдения клиницистов, применявших скополамин перед операцией, противоречивы. Одни относились к применению скополамина и его смесей отрицательно, другие — положительно.

Поэтому мы взяли на себя труд изучить сравнительно — фармакологически современными методами исследования анальгетические свойства скополамина и его комбинации с основными анальгетиками — морфином и промедолом.

ГЛАВА II.

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СКОПОЛАМИНА

I. Эксперименты на животных (белые крысы)

Для установления анальгетической активности скополамина мы воспользовались тремя методиками: методикой механического раздражения, электрического раздражения и видоизмененной методикой хронаксиметрии.

а) Исследование болевой чувствительности у крыс методикой механического раздражения.

Установка механического раздражения (А.К.Сангайло, 1956, 1962) состоит из универсального штатива, на одной из ножек которого укреплялся металлический столик, а к подвижной части штатива присоединялся стержень, оканчивающийся пуговкой диаметром в 1 см. (Рис. I).

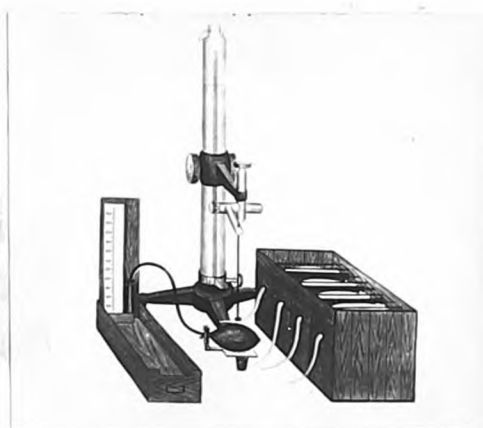


Рис. I

На металлическом столике располагалась груша, напрямую соединенная с ртутным манометром аппарата Рива-Рочи с удаленной манжеткой. Животные помещались в деревянные клетки с пятью гнездами. Хвост крыс выводился наружу через прорезь в дверце гнезда клетки. Верхняя стенка клетки сделана из железных прутьев, что позволяло наблюдать за поведением крыс и вводить препараты подкожно с наименьшей травмой для животного. Хвост животного помещался на поверхность резиновой груши и прижимался вертикальным стержнем на расстоянии 2-3 см. от конца. Степень давления точно регистрировалась повышением ртутного столба в манометре прибора Рива-Рочи. Порог болевой чувствительности устанавливался по писку животного и выражался в мм давления ртутного столба. Сила нажатия стержнем на хвост увеличивалась каждый раз на 5 мм, а скорость опускания стержня всегда была постоянна, т.к. регулировалась по звуку электрического метронома, установленного на определенную частоту.

Давление на хвост выше 100 мм ртутного столба мы не доводили, чтобы не травмировать хвост животного, и эту величину считали предельной для данной методики.

Прежде всего определялись исходные (контрольные) пороги боли у белых крыс, для чего пятикратно с перерывом в 10 минут производили замеры, затем вводили препарат из расчета в мг/кг и наблюдали степень изменения порога боли в течение 150-180 минут. В первые 90 минут замеры производились через каждые 15 минут, затем через 30 минут до конца опыта.

На основании полученных данных вычерчивался график, на котором по вертикали откладывались мм давления ртутного столба, а по горизонтали - время опыта в минутах.

Скополамин вводился подкожно в возрастающих дозах, начиная от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг, ~~причем максимальная доза была лишь приближена к 9 доз.~~ (0,01-0,1-0,5-1-5-10-50-100-500 мг/кг). Всего изучено 9 доз.

Такой большой диапазон доз (0,01 до 500 мг/кг), проведенный методикой механического раздражения, был обусловлен поисками эффективных анальгетических доз скополамина для крыс. На каждую дозу поставлено по 10 опытов. Исключение составляют дозы скополамина 100 и 500 мг/кг, с которыми поставлено по 5 опытов. Таким образом, всего проведено в этой серии 80 опытов.

После введения скополамина в указанных дозах наблюдалось небольшое колебание порогов болевой чувствительности у белых крыс по сравнению с контролем. Для определения достоверности этих изменений полученные данные подвергались статистической обработке.

Статистическая обработка проводилась методом вариационного ряда (М.Л.Беленький, 1959). Вариационный ряд составлялся по максимальному повышению порогов болевой чувствительности у крыс после введения препаратов. Затем подсчитывались среднеарифметические данные и определялись доверительные границы их при уровне вероятности $P=0,05$.

Оказалось, что колебания порогов боли у крыс после введения указанных доз скополамина статистически не существенны.

Для примера приводим 2 графика (Рис. 2 и 3), которые отражают среднее изменение порогов боли у белых крыс в контроле и после введения скополамина в дозах 0,01 мг/кг и 10 мг/кг в динамике, а также результат статистической обработки этих опытов, указывающих на недостоверность полученных данных.

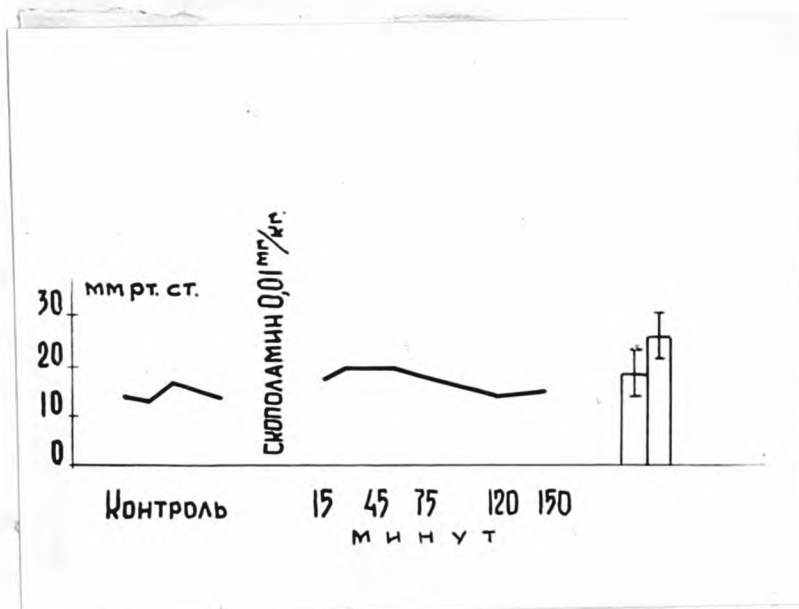


Рис. 2.

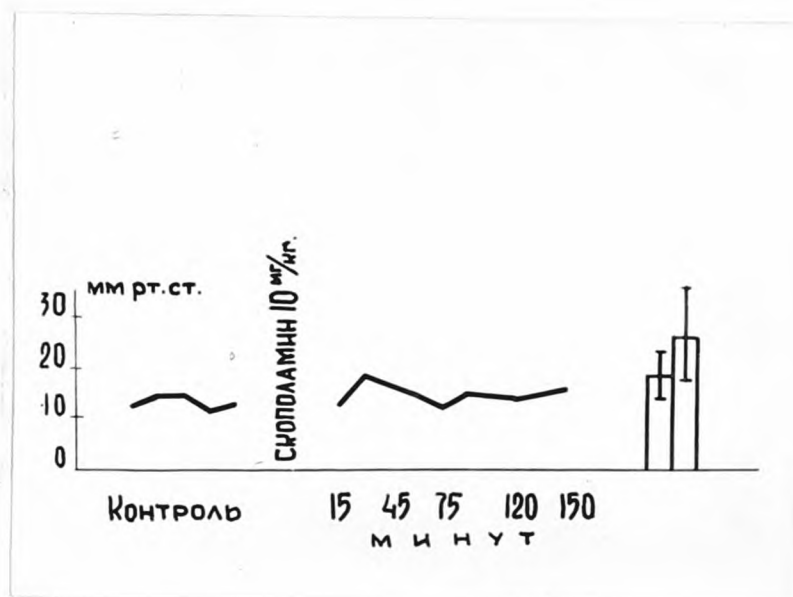


Рис. 3

Изменение порога болевой чувствительности у белых крыс после введения скополамина (средние из 10 опытов).

Следует отметить, что через 5-10 минут после введения скополамина у крыс наступало двигательное возбуждение, зависящее от дозы. Если после введения 0,1 мг/кг наблюдалось только некоторое учащение дыхания, то с повышением дозы при соединялось еще напряжение хвоста, движение головой и конечностями, нарастающее с увеличением дозы как по силе, так и продолжительности. Указанное возбуждение усиливалось в момент обследования, т.е. при давлении на хвост крысы.

Несмотря на то, что крысам вводили очень большие дозы скополамина (до 500 мг/кг), гибели крыс не наблюдалось, но возбуждение было исключительно ярко выражено, поэтому в дальнейшем при исследовании другими методиками мы большие дозы скополамина не вводили.

Итак, скополамин в данной серии опытов не обладал анальгетической активностью, не был токсичен для крыс и вызывал явления двигательного возбуждения, начиная с дозы 0,5 мг/кг и выше.

Полученные результаты в отношении двигательного возбуждения и большой устойчивости животных к скополамину согласуются с литературными данными. Так, например, Н.В.Саватеев (1957), А.Нерз (1961), вводя скополамин крысам, наблюдали у них двигательное возбуждение.

б) Исследование болевой чувствительности у крыс методикой электрического раздражения

Электрометрическая методика состоит из стабилизатора напряжения электрического тока городской сети, аппарата для

классической электродиагностики (КЭД), обеспечивающего прерывистый ток, коммутатора конструкции А.К.Сангайло, прерывателей и клетки для животных с пятью гнездами, дно которых выстлано жестью (пассивный электрод) и электрода-серфина, прикрепляемого к коже спины животного (активный электрод)

Рис. 4.

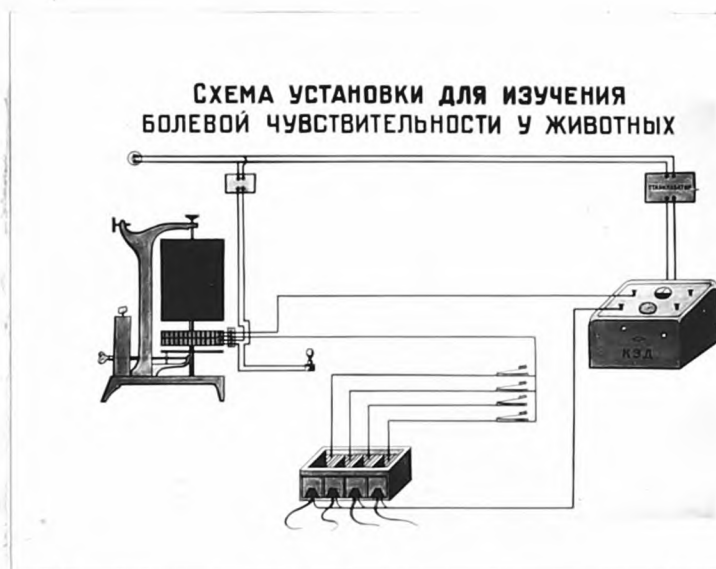


Рис. 4

Раздражение наносилось униполярно, нарастающее по силе. Каждое последующее раздражение было больше предыдущего на 5 вольт. Благодаря наличию коммутатора, раздражение строго дозировалось во времени (длительность раздражения равна одной секунде, интервал между раздражениями двум секундам).

Порог боли устанавливался по писку животного и измерялся в вольтах.

Исследование начиналось с определения контрольных порогов боли, для чего замеры производились пятикратно с пятиминутным интервалом. Затем вводился исследуемый препарат подкожно в дозах от 0,05 мг/кг до 100 мг/кг и регистрировалось изменение чувствительности у крыс, вначале через каждые 15 минут, затем через 30 минут до конца опыта.

Нами изучено 8 доз скополамина, по 10 опытов на каждую дозу. Всего в этой серии проведено 80 опытов.

Электрической методикой нам также не удалось установить анальгетического действия ни у одной из изученных доз скополамина, т.к. пороги боли у крыс не изменялись после введения скополамина по сравнению с контролем.

- в) Исследование болевой чувствительности у крыс с помощью хроноаксиметрии (в модификации кафедры, с постоянной реобазой)

В исследовании использован хронаксиметр типа АХ-5, питающийся от городской сети (Рис.5). Теоретические обоснования возможности использования хронаксиметра для определения анальгетических свойств препаратов описаны в работе А.К.Сангайло и Р.Б.Стрелкова (1962).

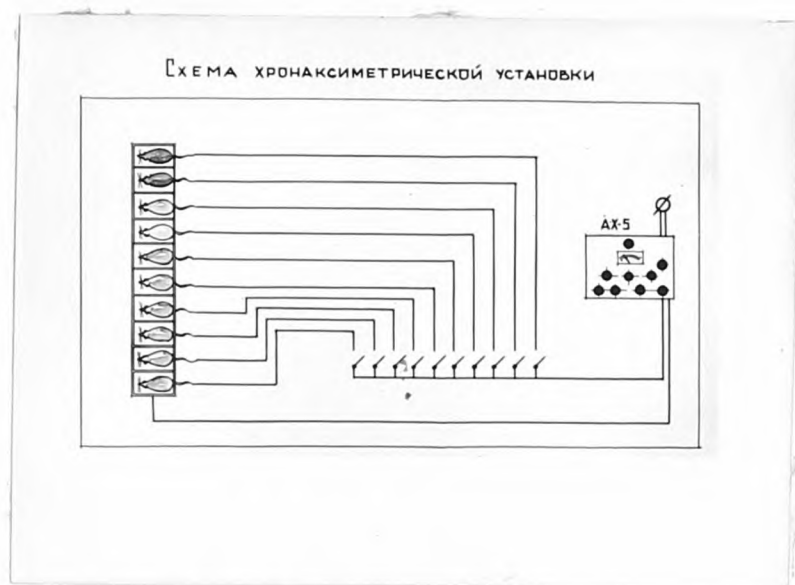


Рис.5

Животные помещались в клетки, подобные тем, которые применялись для электрометрического исследования.

Раздражение наносилось униполярно. Активным электродом служил серебряный серфин с зажимом в виде полукольца, который накладывался на дистальную часть хвоста крыс через марлевую прокладку, смоченную физиологическим раствором.

Исследование начиналось с определения реобазы в контроле для каждого подопытного животного. Затем напряжение автоматически удваивалось посредством поворота рукоятки переключателя из положения "реобаза" в положение "хронаксия" и оставалось неизменным на протяжении всего исследования. Изменялось только время наносимого раздражения, необходимого для получения ответной болевой реакции животного (писк), названное "временем раздражения".

"Время раздражения" в контроле определялось пятикратно с интервалом между раздражениями в 10 минут, а после введения скополамина в дозах 0,05 - 0,1 - 0,5 и 1 мг/кг "время раздражения" измерялось через каждые 15 минут в течение 90 минут, а затем через 30 минут до конца опыта. Полученные данные выражались в сигмах (миллисекундах). На каждую дозу поставлено по 10 опытов на белых крысах. Всего в этой серии проведено 40 опытов.

Учитывая высокую чувствительность методики хронаксиметрии, а также способность скополамина в больших дозах вызывать возбуждение у крыс, которое мешает ведению исследования, мы методикой хронаксиметрии исследовали скополамин только в дозах: 0,05 - 0,1 - 0,5 и 1 мг/кг.

Оказалось, что после введения указанных доз препарата "время раздражения" не изменялось по сравнению с контролем, поэтому статистической обработки не проводилось.

Следовательно, исходя из полученных данных, можно заключить, что скополамин не обладает самостоятельной анальгетической активностью в опытах на белых крысах, не токсичен для них и вызывает у них двигательное возбуждение.

2. ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЛЮДЯХ

Изучение действия лекарственных веществ никогда не может ограничиваться только опытами на животных, хотя это и очень важный этап в анализе действия лекарственных веществ, а всегда должно иметь сравнительно-фармакологическое освещение.

Известно, что существует немало фактов, говорящих о раз-

личном действии веществ на животных и человека. Причем даже на введение одного и того же вещества разные виды животных могут реагировать по-разному.

Такого рода различия в действии препаратов следует, по-видимому, отнести за счет различного уровня развития центральной нервной системы.

Если неоднотипность в действии веществ встречается у разных видов животных, то тем более всегда можно ожидать различия в действии препарата у человека, т.к. высшая нервная деятельность человека ни в какой степени не может сравниваться с таковой у животных. "Ведь именно эта деятельность так поразительно резко выделяет человека из ряда животных, так неизмеримо высоко ставит человека над всем животным миром" (И.П.Павлов - Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 1952, стр.264.).

Из сказанного вытекает необходимость обязательного проведения исследования на человеке. В дальнейшем мы и перешли к изучению анальгетического действия скополамина на человеке вначале в лаборатории, затем в клинике.

В условиях лаборатории проведено 10 наблюдений на студентах-добровольцах методикой мотосенсографии (А.К.Сангайло, 1942, 1962).

В состав указанной методики входил аппарат для классической электродиагностики (КЭД), включаемый в городскую сеть через стабилизатор, киимограф, на вале которого укреплен коммутатор, обеспечивающий постоянство длительности наносимого раздражения (1 секунда) и интервала между раздражениями (3 секунды). Наносимые пациенту раздражения каждый раз

ступенчато увеличивались на 5 вольт. С помощью магнитного отметчика время послышки раздражения к пациенту регистрировалось на закопченной ленте кимографа. Правая рука испытуемого удобно располагалась на подвижной доске-подставке. Указательный и средний пальцы правой руки укреплялись на пластинах-электродах, опирающихся на капсулы воздушной передачи. Таким образом, пневматическая передача обеспечивала запись моторики пальцев на ленте кимографа. На ней же отмечались и сигналы ощущений, посылаемые пациентом (Рис.6).

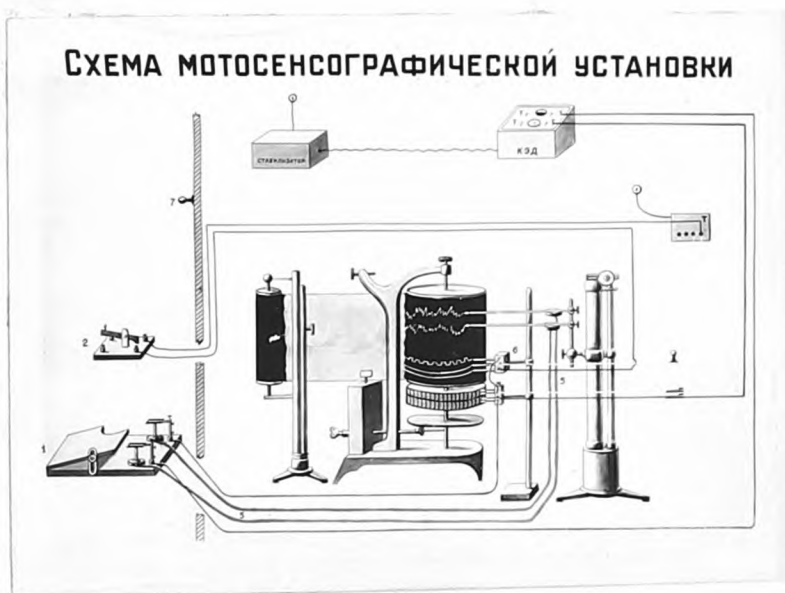


Рис.6

Испытуемый помещался в отдельную кабину и инструктировался о ходе исследования. Первый сигнал испытуемый должен подать при первом ощущении раздражения (тактильный порог); второй сигнал — при появлении боли (порог боли), а в случае

невозможности больше переносить болевое раздражение он подает третий сигнал (порог предела выносливости). Расстояние между порогом боли и порогом предела выносливости называется "интервалом выносливости" (в графике обычно заштрихован), который отражает силу условного словесного торможения оборонительной реакции и зависит, следовательно, от силы коркового внутреннего торможения (А.К.Сангайло, 1942, 1962).

После окончания первой серии раздражений испытуемый получал 2-3 минуты отдыха. Всего в контроле проводилось пять серий раздражений. На основании полученных данных вычерчивался график, названный сенсограммой. По вертикали откладывались вольты, по горизонтали - время исследования в минутах.

После определения порогов болевой чувствительности в контроле внутрь давался скополамин в дозе 0,3 мг, а затем в динамике через 30 - 60 - 90 минут наблюдали за изменением порогов боли. Число серий раздражений, вместо пяти в контроле, уменьшалось до трех после приема скополамина во избежание утомления пациента большим количеством раздражений.

Принимая во внимание тот факт, что студентам-добровольцам скополамин давался внутрь не по медицинским показаниям, доза препарата нами использовалась меньше той, которая обычно применяется клиницистами с целью премедикации (0,5 мг) и является максимальной терапевтической для данного препарата.

На рисунке 7 представлена динамическая сенсограмма, отражающая средние данные из 10 наблюдений, проведенных на студентах - добровольцах.

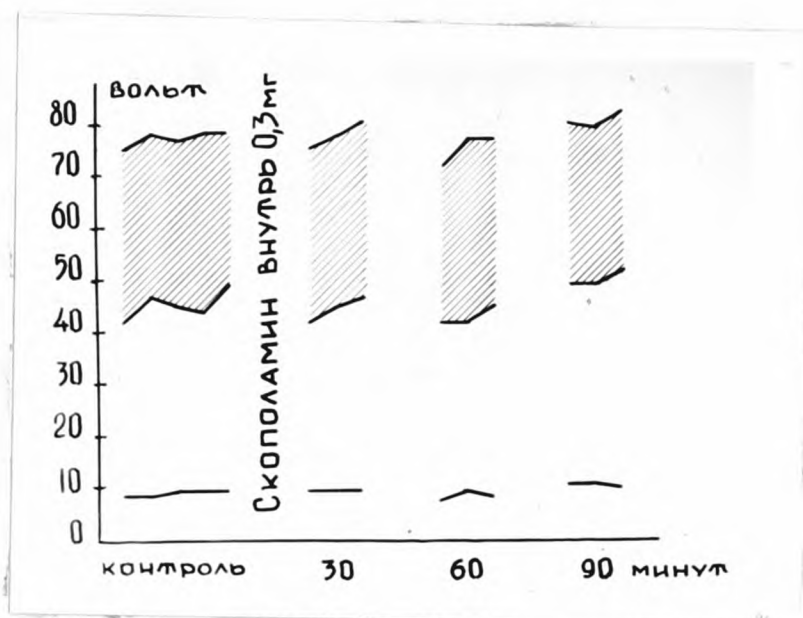


Рис. 7

Изменение сенсорных порогов после приема 0,3 мг скополамина внутрь (средние из 10 наблюдений).

Динамическая сенсограмма позволяет наблюдать явления адаптации или суммации, появляющиеся в процессе исследования.

Для удобства сравнения полученного эффекта после введения препарата с контролем, мы обычно пользуемся средними данными, т.е. среднее из 5 замеров в контроле, сравниваем со средним после введения препарата за определенный отрезок времени (30, 60, 90 минут).

Как видно из представленного рисунка, средние данные сенсорных порогов после введения скополамина почти полностью соответствовали контрольным.

При анализе отдельных наблюдений оказалось, что в двух случаях пороги болевой чувствительности повышались; в двух —

понижались, причем в одном из них наблюдались жалобы, описанные ниже; и в шести случаях не было получено изменений порогов болевой чувствительности по сравнению с контролем, однако в трех из них зарегистрированы жалобы, выразившиеся в появлении вялости, сонливости и легкого головокружения. Указанные явления наступали через 30 или 60 минут после приема 0,3 мг скополамина внутрь.

При изучении мотোগрамм оказалось, что рефлекторные движения указательного и среднего пальцев правой руки в двух случаях после введения скополамина не изменялись по сравнению с контролем, в четырех — моторика пальцев уменьшалась после введения скополамина, в одном отсутствовала и в контроле и после введения скополамина, а в трех случаях моторика пальцев не регистрировалась.

Приведем несколько примеров из этой серии исследований.

Испытуемая Ч., 20 лет, студентка третьего курса института.

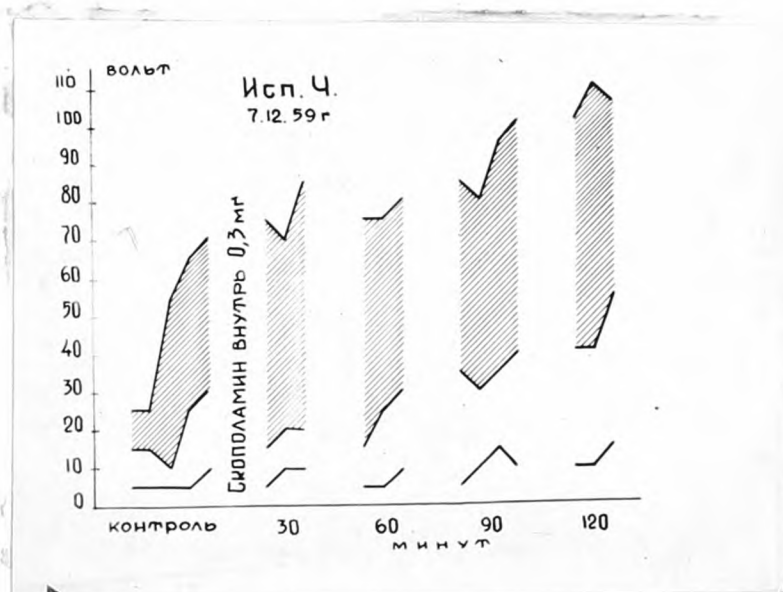


Рис. 8

Из динамической сенсограммы (рис.8) видно, что у испытуемой Ч. в контроле были ярко выражены явления адаптации. После введения 0,3 мг скополамина внутрь отчетливо повышались все пороги болевой чувствительности. В частности, порог боли через 90 минут повышался в среднем на 16 вольт, а через 120 минут — на 26 вольт по сравнению с контролем. Соответственно порог выносливости к этому времени повышался в среднем на 42 и 57 вольт; увеличивался и интервал выносливости на 26 и 31 вольт по сравнению с контролем.

На рисунке 9 представлена мотосенсограмма испытуемой Ч., на которой две верхних линии отражают рефлекторные движения второго и третьего пальцев правой руки. Третья линия отражает посылку импульсов раздражения, а на четвертой — отмечены сигналы, посылаемые пациентом согласно инструктажу. Цифры пока — зывают силу раздражения для тактильного, болевого порога и порога предела выносливости, выраженные в вольтах. Как видно из рисунка, моторика пальцев правой руки у исп. Ч. значительно снижалась. Если в контроле на болевое раздражение наблюдалась отчетливая экстензорная реакция пальцев правой руки, то через час после введения скополамина моторная реакция снижалась и к концу исследования (через 2 часа) почти полностью исчезала.

Головокружение и другие явления в данном случае отсутствовали.

Испытуемая С., 34 лет. Лаборант кафедры. (Рис.10). Из рисунка видно, что тактильный порог не изменялся. Порог боли снижался в среднем на 14 вольт через 30 и 60 минут после введения скополамина и на 11 вольт через 90 минут.

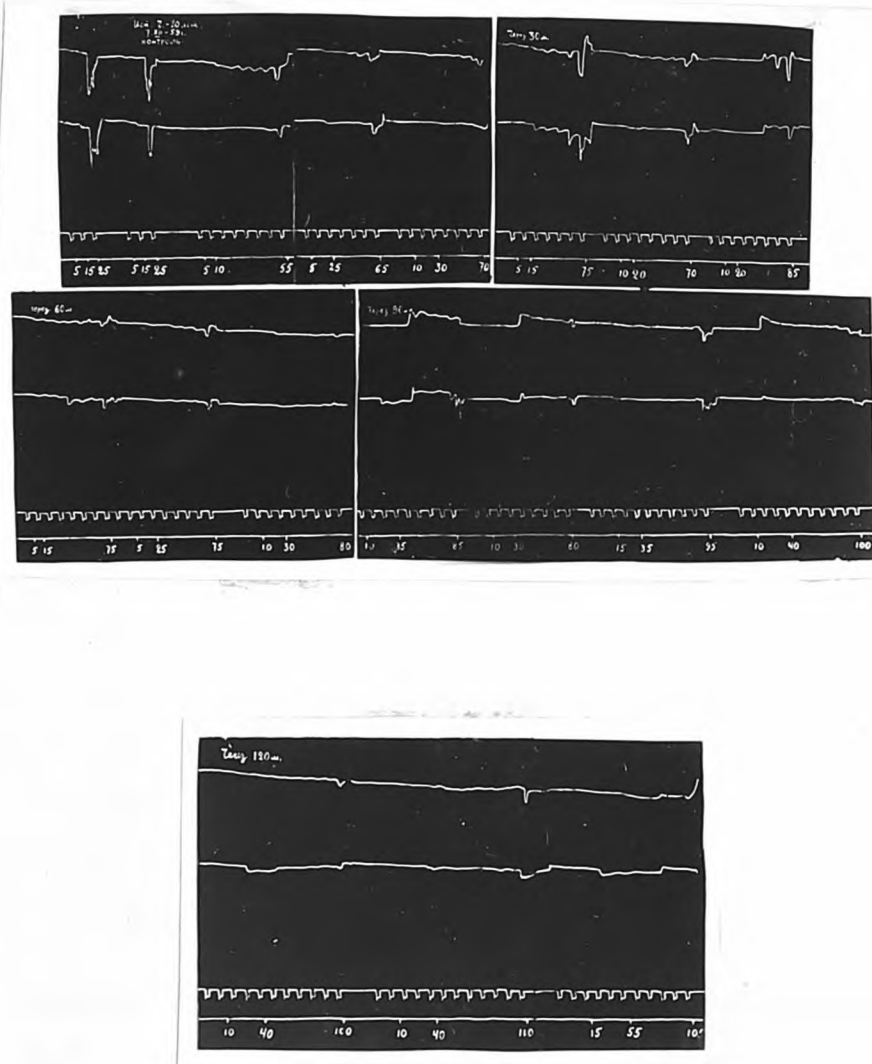


Рис. 9

Мотосенсограмма исп. Ч.

Порог предела выносливости снижался в меньшей степени, всего на 10 вольт через 30 и 90 минут. Интервал выносливости повышался по сравнению с контролем через 60 минут после введения скополамина на 10 вольт за счет понижения порога боли и меньшего снижения порога предела выносливости.

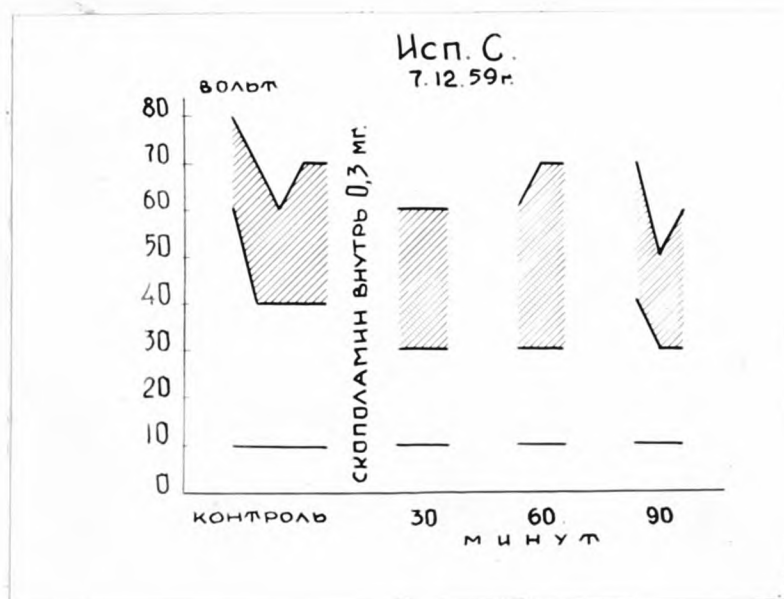


Рис. 10

Динамическая сенсограмма исп. С.

Моторика пальцев (Рис. II) после введения скополамина не изменялась. Через 30 минут появилась головная боль, особенно в области висков, слабость в ногах и сонливость, которые держались в течение всей второй половины дня. Ночь спала очень хорошо.

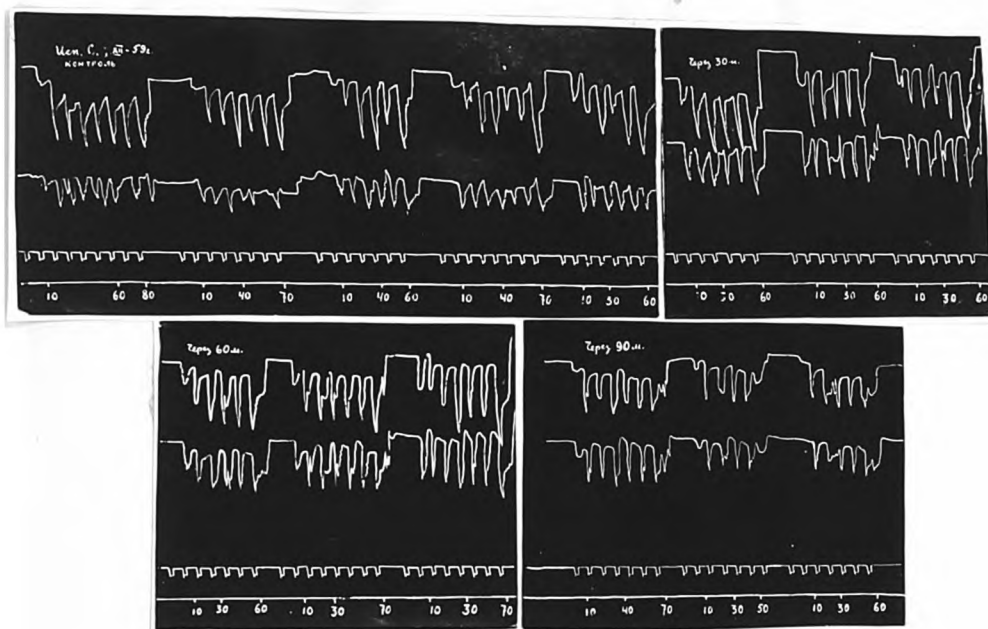


Рис. II

Мотосенсограмма исп. С.

Испытуемая Р., 19 лет. Студентка третьего курса института (Рис. I2). На сенсограмме отчетливо видно снижение порогов боли и выносливости, без существенного изменения интервала выносливости и тактильного порога. Наибольшее снижение порога боли (на 29 вольт) и порога предела выносливости (на 27 вольт) отмечено через 60 минут после введения скополамина. Запись моторики не приводим, так как она отсутствовала и в контроле и после введения скополамина.

Жалоб на головокружение не было.

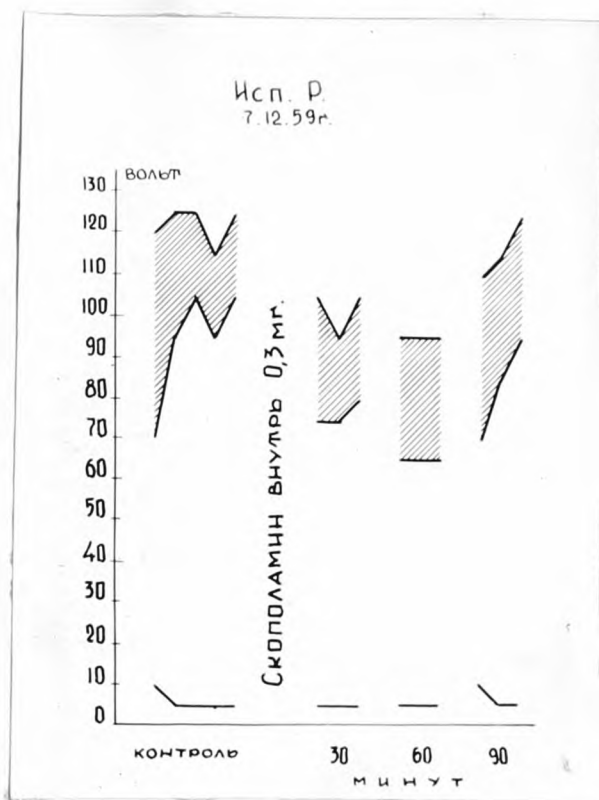


Рис. 12

Из изложенного видно, что при введении скополамина внутрь в дозе 0,3 мг не получено идентичных данных ни по изменению болевой чувствительности, ни по действию на моторику пальцев, ни по проявлению ощущений. Все-таки в большинстве наблюдений (в 8 из 10) пороги болевой чувствительности или не изменялись, или даже снижались. Описанные выше ощущения, наблюдавшиеся в 4 из 10 случаев, оказались в группе с неизменными порогам боли, а не в группе, где отмечено повышение порогов боли и выносливости.

Таким образом, скополамин по данным этой серии исследований не может рассматриваться как анальгетик.

Принимая во внимание литературные данные о более слабом физиологическом действии скополамина при приеме *per os*, в результате быстрой омыляемости его в кишечнике, мы сочли необходимым провести дополнительно 10 наблюдений в условиях хирургической клиники при подкожном введении скополамина. Скополамин вводился перед операцией в тех дозах, которые приняты хирургами для целей премедикации, а именно в дозе 0,5 мг., т.е. 1 мл 0,05% стерильного раствора. Наблюдения проводились на базе кафедры общей хирургии, руководимой профессором М.И.Сахаровым. Раствор скополамина приготавливался аптекой хирургической клиники.

В клинике мы пользовались методикой сенсографии, являющейся упрощенным вариантом описанной выше методики мотосенсографии.

В методике сенсографии используется стимулятор АСМ-2 с стабилизатором, являющийся источником раздражения и делителя напряжения, позволяющего точно ступенчато повышать силу фарадического тока на 5 вольт, начиная от нуля, что нельзя сделать недостаточно точным верньером самого прибора. Длительность раздражения равна одной секунде, интервал между раздражениями — трем секундам (Рис.13).

Серебряные пластинчатые электроды с марлевой прокладкой, смоченной физиологическим раствором, фиксировались резиновыми кольцами на ладонной поверхности указательного и среднего пальцев правой руки (А.К.Сангайло, 1962).

Пациенты укладывались на диван с таким расчетом, чтобы им не был виден аппарат. Затем проводился инструктаж о подаче

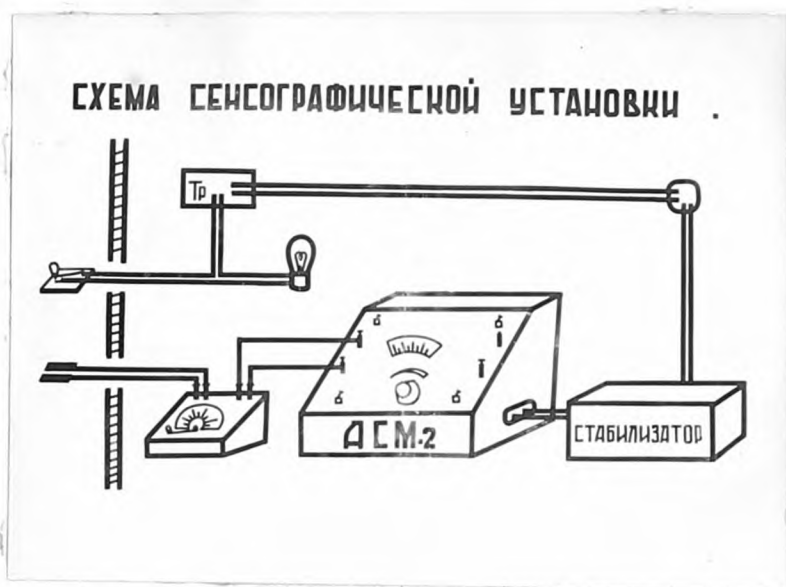


Рис. 13.

сигналов, и только после этого приступали к проведению исследования. Исследование начиналось с определения контрольных порогов боли, для чего производилось 5 замеров с двухминутным перерывом между раздражениями. Скополамин вводился подкожно в указанной дозе, и последующие раздражения наносились через 15 и 30 минут после введения препарата.

Кроме определения порогов болевой чувствительности, у пациентов замерялось кровяное давление аппаратом Рива-Рочи, подсчитывались пульс и дыхание до и после введения скополамина.

К исследованию привлекались больные, которые готовились к операции, но не имели болевых ощущений, например, привычный вывих плеча, паховая грыжа, хронический аппендицит и другие.

Из 10 человек было 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 41 года.

Средние данные изменения сенсорных порогов по этой группе исследований представлены в сенсограмме (Рис. 14), из которой видно, что пороги болевой чувствительности после подкожного введения скополамина существенно не повышались.

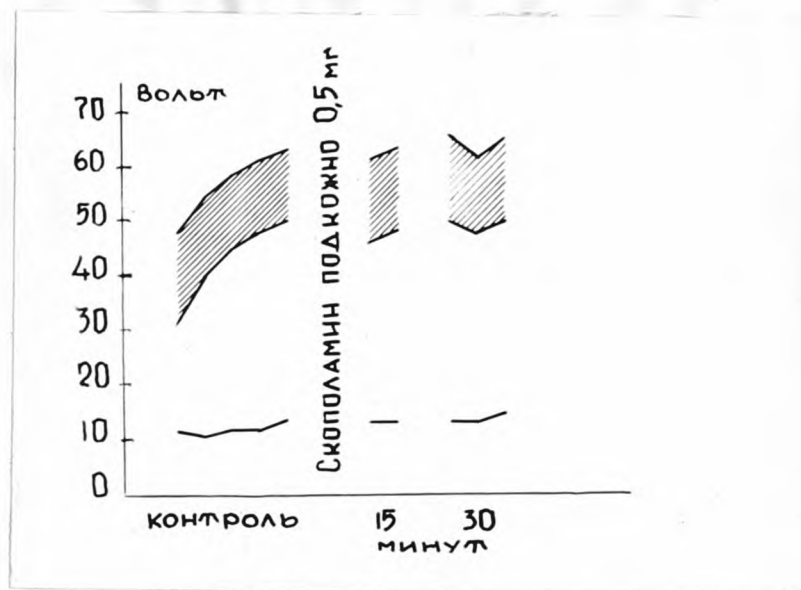


Рис. 14

Изменение сенсорных порогов после введения 0,5 мг скополамина под кожу (средние из 10 наблюдений).

При изучении отдельных наблюдений выяснилось, что в двух случаях имело место понижение порогов боли на 3 – 12 вольт (через 30 минут после введения препарата); в семи случаях пороги боли не изменялись по сравнению с контролем и только в одном – повышались, причем это повышение было в среднем на 3 – 9 вольт.

Приводим несколько примеров из этой серии исследований.

Больная Е., 31 года. Диагноз — пупочная грыжа. Исследование 22.2.61 года (рис. 15).

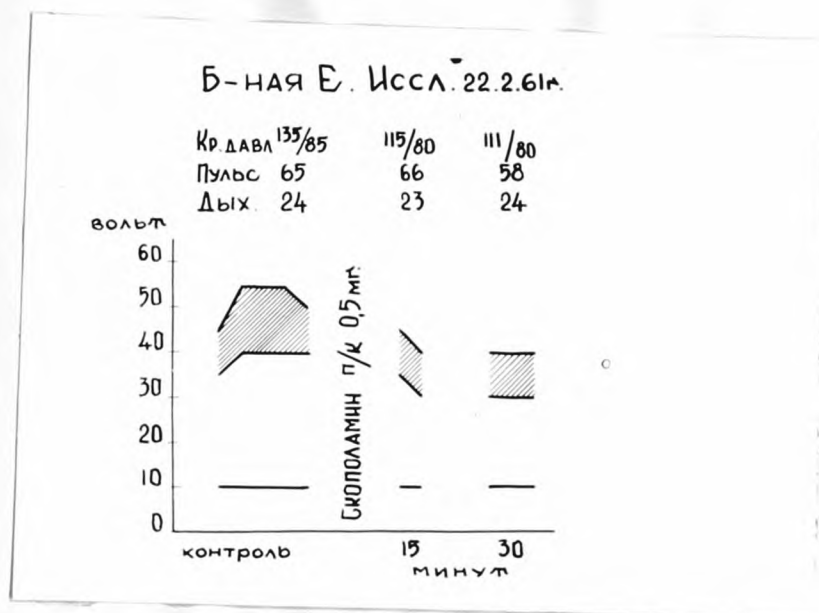


Рис. 15.

Динамическая сенсограмма больной Е.

Как видно из представленной сенсограммы, пороги боли после подкожного введения 0,5 мг скополамина снижались через 15 минут на 10 вольт, через 30 минут — на 12 вольт. К этому же времени появилось легкое головокружение, тяжесть в голове, сухость губ и сонливость. В вертикальном положении головокружение усиливалось. Все указанные явления прошли через час после введения препарата.

Максимальное кровяное давление через 30 минут после введения скополамина снижалось на 24 мм ртутного столба; минимальное — не изменялось. Пульс стал реже на 7 ударов в минуту. Дыхание не изменялось.

Больной К., 39 лет. Болен с 1941 года. Диагноз — язва желудка. Исследование 22.2.61 года (Рис. 16)

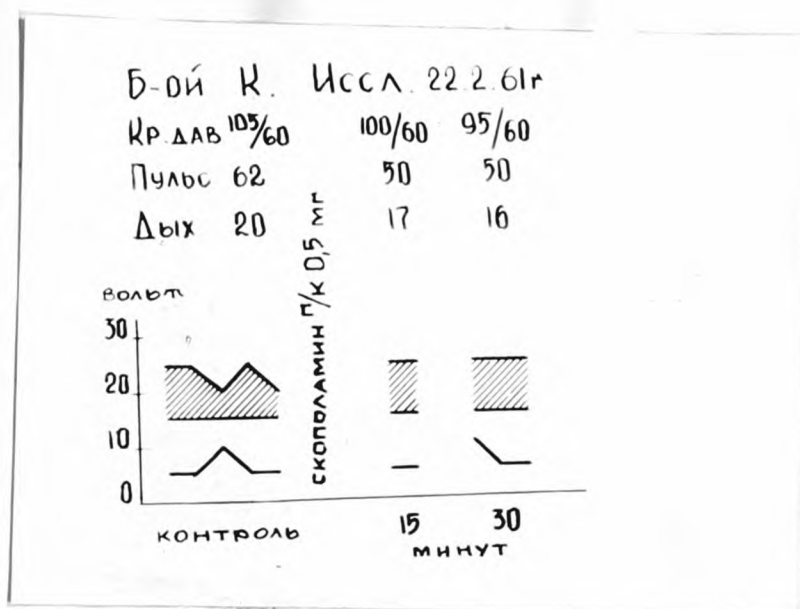


Рис. 16.

Динамическая сенсограмма больного К.

На сенсограмме видно, что пороги боли, очень низкие в контроле, не изменялись после подкожного введения 0,5 мг скополамина, однако уже через 15 минут появлялась незначительная сонливость, а через 30 минут больной начал дремать и вяло отвечать на вопросы. В вертикальном положении отмечено головокружение и слабость. После исследования больной спал.

Максимальное кровяное давление через 30 минут после введения скополамина снижалось на 10 мм ртутного столба, минимальное — оставалось прежним. Уже через 15 минут после введения 0,5 мг скополамина отмечалось урежение пульса на 12 ударов

в минуту, в последующее время частота пульса не изменялась, а количество дыхательных движений стало меньше на 4 по сравнению с контролем.

Больной М., 31 года. Диагноз — старый закрытый перелом шейного остистого отростка. Исследование 17.2.61 года (Рис. 17)

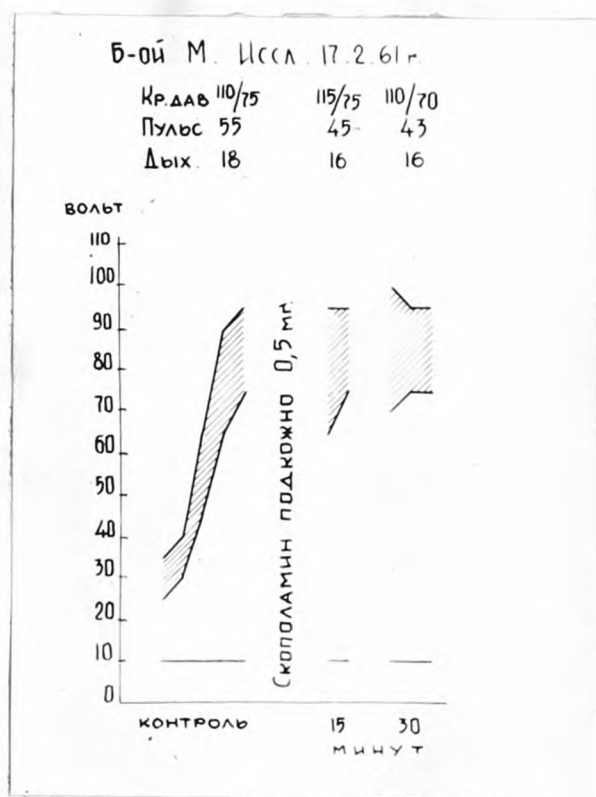


Рис. 17

Динамическая сенсограмма больного М.

Из представленной динамической сенсограммы видно, что в контроле у больного были очень хорошо выражены явления адаптации к наносимым раздражениям, т.е. порог боли при первом за-
мере был равен 25 вольтам, а при последнем — 75; соответствен-
но порог выносливости с 35 поднялся до 95 вольт, и последний

(пятый) замер порогов боли и выносливости в контроле соответствовал уровню порогов боли после введения скополамина.

Следовательно, и в этом случае скопаламин не повысил порогов боли у испытуемого.

Максимальное и минимальное кровяное давление у больного М. не изменялось. Пульс через 30 минут после введения скополамина стал реже на 12 ударов, а дыхание — на 2 дыхательных движения в минуту. Головокружения и сонливости отмечено не было.

Примером небольшого повышения порогов боли после введения скополамина может служить исследование больной П., 34 лет. (Рис. 18)

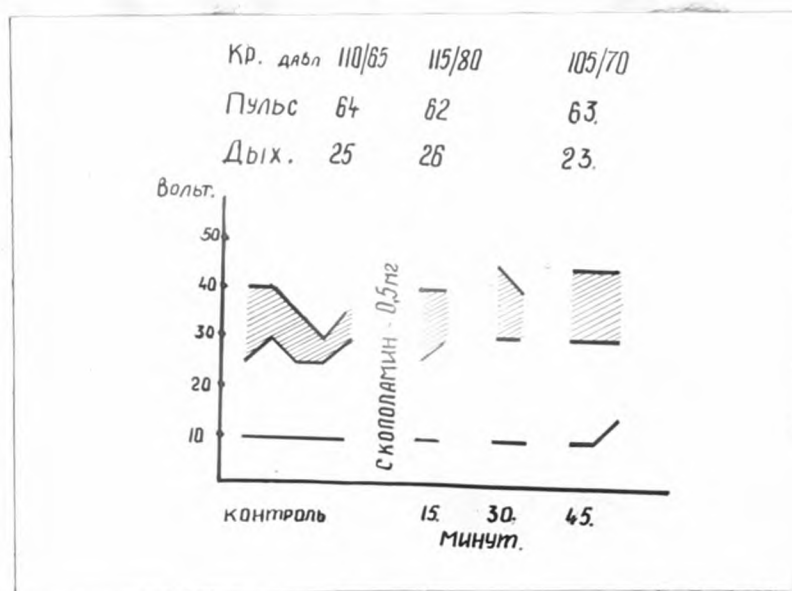


Рис. 18.

Динамическая сенсограмма больной П.

Из рисунка видно, что тактильный порог и порог боли не изменялись по сравнению с контролем. Порог же выносливости в контроле после двух серий раздражений начал снижаться, отражая явления утомления центральной нервной системы (суммирование импульсов). После введения скополамина явления суммации исчезли, порог выносливости и интервал выносливости стабилизировались, что можно рассматривать как положительное действие скополамина у больной П.

Через 30 минут после введения скополамина появилась сонливость, сухость во рту и небольшое головокружение. В вертикальном положении головокружение усиливалось.

Гемодинамические показатели и дыхание у больной П. существенно не изменялись.

Таким образом, при подкожном введении скополамина в дозе 0,5 мг в большинстве наблюдений (в 9 из 10) не получено повышения порогов боли.

J. W. Dundee с соавторами (1961) также не получили обезболивающего действия после введения гиосцина или атропина. Наоборот, они наблюдали после внутривенного введения 0,4 мг гиосцина или 0,6 мг атропина повышение чувствительности к боли у людей. Боль у людей авторами вызывалась давлением на переднюю поверхность голени. Повышение болевой чувствительности от гиосцина удерживалось по их данным значительно дольше и было выражено сильнее, чем от атропина.

Головокружение, вялость, сонливость и другие ощущения, отмеченные нами у 7 из 10 больных (70%) были, как правило,

не связаны с теми случаями, где зарегистрировано повышение порогов боли. Некоторые испытуемые (2 человека) спали после обследования. В единичных случаях отмечалась сухость во рту. В двух случаях до введения скополамина наблюдалось дрожание, волнение, в одном — чувство тошноты, которые исчезали после введения скополамина.

При анализе гемодинамических показателей выяснилось, что минимальное кровяное давление в 9 из 10 случаев не менялось от введения скополамина. Максимальное же, как правило, снижалось через 15 минут в трех случаях и через 30 минут в семи случаях из 10. Причем это снижение, судя по средне-арифметическим данным, небольшое — всего на 6 мм ртутного столба через 15 минут и на 11 мм ртутного столба через 30 минут после подкожного введения скополамина. В отдельных случаях максимальное кровяное давление (через 30 минут) снижалось на 20–25 мм ртутного столба (Исп. П. и Е. рис.19).

Пульс после введения скополамина, как правило, урежался в среднем на 6 ударов через 15 минут и на 11 ударов через 30 минут. В отдельных случаях у испытуемой П., 23 лет, урежение пульса было через 15 минут на 14 ударов, а через 30 — на 20 ударов (Рис.19).

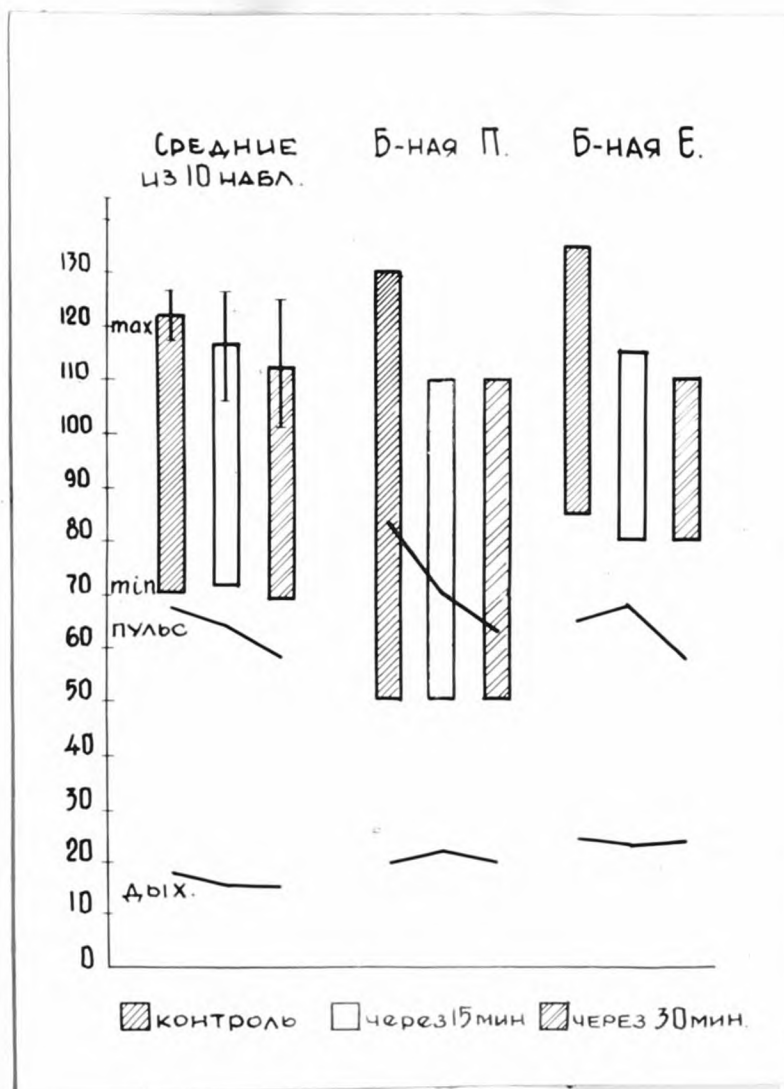


Рис. 19.

Изменение кровяного давления, пульса и дыхания после подкожного введения 0,5 мг скополамина.

Данные изменения пульса, полученные через 30 минут после введения скополамина, подвергались статистической обработке (Рис. 20).

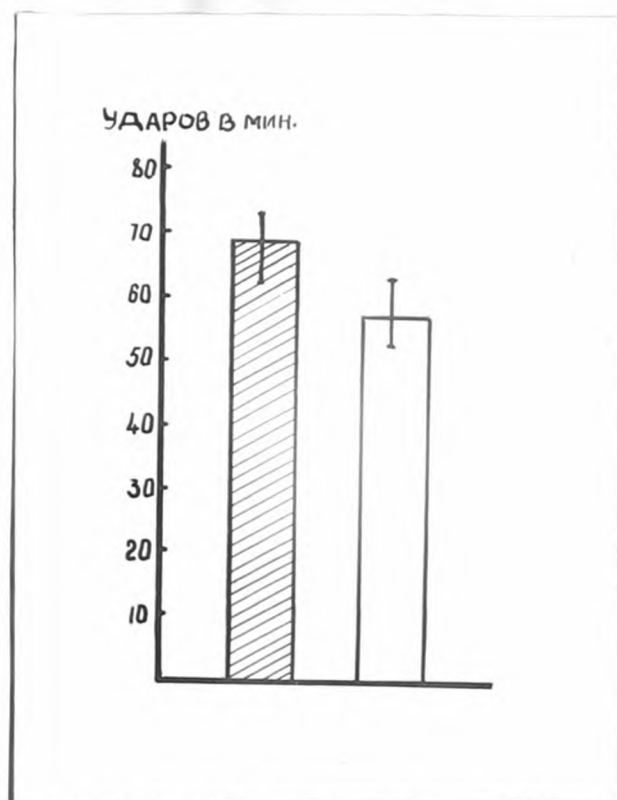


Рис. 20.

Из рисунка видно, что пульс до введения скополамина (заштрихованный столбец) был равен 67,7 ($62 \div 73,42$) $\pm$ 2,53 ударов в минуту, а через 30 минут - 57,1 ($51,86 \div 62,34$) $\pm$ 2,32 удара в минуту, что является статистически существенным.

Дыхание не изменялось.

Из литературных данных известно, что действие скополамина (гиосцина) на сердечно-сосудистую систему зависело от дозы. При введении малых доз здоровым и больным людям как внутрь (от 0,2 до 1 мг), так и подкожно (0,2 – 0,5 мг) наблюдалось замедление пульса (R. Ernst, 1893; Н.Б.Цветкова, 1956; К.Н. Kohler, 1953; А.М. Ostfeld, 1962 и др.). Средние дозы, как отмечал К.Л.Павлов (1889), не вызывали указанного изменения пульса или приводили к незначительному урежению его. Большие дозы (от 1 мг и выше) – учащали пульс (R. Gnauck 1881; J.A. Claussen, 1883; А.А. Schrt, 1886; К.Л.Павлов, 1889; R. Ernst, 1893; Д.А.Каминский, 1895 и др.).

Многие из указанных авторов объясняли урежение пульса после введения скополамина (гиосцина) возбуждением ватуса, а учащение – его угнетением.

По данным R. Ernst "а (1893) кровяное давление повышалось от введения скополамина внутрь в дозах от 0,25 мг до 1 мг, а под кожу 0,5 мг, вследствие возбуждения сосудо-двигательного центра. По данным Н.Б.Цветковой (1956) кровяное давление снижалось на 15%. Автор вводила малые дозы скополамина (0,05 – 0,15 мг).

Дыхание от введения скополамина в дозах до 1 мг не изменялось (А.А. Schrt, 1886; R. Ernst, 1893; J.Форуб, 1914 и др.), также как и в наших наблюдениях.

Вследствие того, что скополамин у людей вызывал головокружение, вялость, сонливость, указывающие на угнетение центральной нервной системы, нам кажется, что и некоторое снижение максимального кровяного давления и урежение пульса, наблюдаемые нами после введения скополамина, следует объяснять успокаивающим действием препарата на центральную нервную систему.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ:

1. Существующими на кафедре методиками установлено отсутствие анальгетической активности у скополамина в опытах на белых крысах.
2. Установлена низкая чувствительность белых крыс к скополамину, так как доза скополамина 500 мг/кг не приводит к гибели животных.
3. Скополамин в исследовании на человеке методикой сенсографии не обладает анальгетической активностью как при введении внутрь в дозе 0,3 мг/кг, так и при подкожном введении в дозе 0,5 мг.
4. Скополамин при приеме внутрь 0,3 мг снижает безусловную моторную реакцию пальцев правой руки при записи мототрамы, но не во всех случаях.
5. Скополамин по нашим наблюдениям не изменяет существенно кровяного давления и дыхания, но вызывает урежение пульса, что согласуется с литературными данными.
6. Скополамин у людей вызывает успокаивающее действие.

Г Л А В А III.КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СКОПОЛАМИНА
С АНАЛЬГЕТИКАМИ ГРУППЫ МОРФИНА У ЖИВОТНЫХ

Комбинированное использование лекарственных веществ является распространенным и рациональным методом их применения. Врачи с древних времен отметили эту рациональность и стремились к одновременному введению нескольких лекарственных веществ как перед операцией с целью усиления обезболивания, так и для лечения различных заболеваний. Однако выбор комбинации лекарственных веществ, вызывающих синергизм или антагонизм, как писал в своей диссертации ученик Н.П.Кравкова А.И.Шофф (1910), был эмпирическим, и только с 1903 года, когда в лаборатории Н.П.Кравкова начинаются систематические экспериментальные исследования над действием комбинаций различных веществ, вопрос о сочетанном действии их становится на более прочное основание. Так, В.А.Благовеценский (1903); М.Ф.Руднев (1910); А.И.Шофф (1910); О.М.Кондратьева (1916) и другие проводят экспериментальные работы по изучению действия лекарственных веществ в различных комбинациях.

А.И.Шофф при исследовании действия смесей различных местно анестезирующих веществ пришел к выводу, что комбинация двух анестезирующих веществ действует сильнее, чем можно было бы ожидать по арифметической сумме двух эффектов в одиночку.

Е. Buzzi (1910), исследуя действие комбинаций скополамин+уретан, морфий+уретан и другие, пришел к заключению, что два наркотических вещества, одновременно или быстро друг за другом введенных, действует сильнее, чем можно было бы ожидать по сложению эффектов их действия по отдельности.

Н.П.Кравков (1917) указывал, что некоторые вещества, сами по себе не оказывающие действия на известные элементы или взятые в дозах недействующих, могут в комбинации с другими веществами значительно видоизменить или усилить действие последних.

Еще в 1896 году П.Т.Склифасовский заявил, что будущее принадлежит смешанному (комбинированному) усыплению.

Комбинированное обезболивание, как отмечал И.С.Жоров (1956), дает возможность воспользоваться положительными чертами каждого из его компонентов с устранением их отрицательных свойств, а на симпозиуме по анестезиологии, проходившем 24-26 октября 1960 года, он же (1963) в своем докладе обратил внимание на то, что с помощью комбинирования препаратов возможно, необходимое при оперативных вмешательствах, угнетение функции вегетативной нервной системы, в частности, ослабления влияния медиаторов (адреналина, ацетилхолина, гистамина и других), для предупреждения появления вредных для организма реакций.

Среди препаратов, блокирующих холинэргическую передачу нервных импульсов, называют и скополамин. В качестве центрального холинолитика скополамин рекомендуется для введения перед операцией совместно с анальгетиками группы морфина. Исходя из этого, представляло интерес изучить влияние скополамина на анальгетическую активность морфина и промедола, т.к. сам скополамин у животных, судя по литературным данным и собственным исследованиям, не обладает самостоятельной анальгетической активностью.

В этой серии исследований, как обычно, мы начали изучение комбинаций скополамина с анальгетиками на животных, а затем перешли к исследованию на человеке в условиях хирургической клиники.

I. Влияние скополамина на анальгетическую активность морфина

Изучив предварительно методикой механического раздражения эффективность анальгетического действия одного морфина в пороговой (2 мг/кг) и удвоенной пороговой (4 мг/кг) дозах (по 20 опытов на каждую дозу), мы применяли совместное введение морфина (в указанных дозах) с разными дозами скополамина. Всего в этой серии проведено 280 опытов.

а) Влияние скополамина на анальгетическую активность пороговой дозы морфина

В комбинации с пороговой дозой морфина (2 мг/кг) изучено 6 доз скополамина, начиная от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг. С каждой комбинацией поставлено по 20 опытов.

Препараты вводили подкожно, один за другим, вначале морфин, затем скополамин.

Прежде всего следует указать на то, что скополамин, введенный вместе с пороговой дозой морфина, вызывал двигательное возбуждение у крыс с такой же последовательностью и постоянством, как и один. Выраженность двигательного возбуждения у крыс и его продолжительность были пропорциональны вводимой дозе скополамина; чем больше доза, тем сильнее и продолжительнее указанные явления, поэтому дозы скополамина больше 10 мг/кг

в комбинации с анальгетиками нами не изучались. Также в связи с возбуждением животных, нами не были использованы и другие болевые методики (электрического раздражения и хронаксиметрии).

При анализе полученного материала учитывались постоянство и сила анальгетического действия изучаемых веществ, а также начало появления анальгезии и ее продолжительность.

Оказалось, что при подкожном введении одного морфина в дозе 2 мг/кг 20 крысам анальгетическое действие проявлялось у 17 крыс, а у трех пороги боли не изменялись по сравнению с контролем.

Скополамин в дозах 0,01 мг/кг, 0,1 и 0,5 мг/кг несколько снижал постоянство действия пороговой дозы морфина, как это видно из таблицы I, а в дозах 1-5 и 10 мг/кг не изменял его.

Таблица I.
постоянство действия

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Количество опытов	Положит. случаи	Отрицательные случаи
Морфин 2	20	17	3
Морфин+скополамин 0,01	20	16	4
Морфин+скополамин 0,1	20	15	5
Морфин+скополамин 0,5	20	15	5
Морфин+скополамин 1	20	17	3
Морфин+скополамин 5	20	17	3
Морфин+скополамин 10	20	18	2

Данные влияния скополамина на анальгетическую активность морфина, полученные методикой механического раздражения, подвергались статистической обработке.

При изучении действия морфина в первые 15 минут после введения выяснилось, что порог боли у крыс по сравнению с контролем статистически существенно не изменялся. Точно также и большинство комбинаций морфин+скополамин не изменяли статистически значимо пороги боли у крыс через 15 минут после введения (Рис.21 и табл. 2).

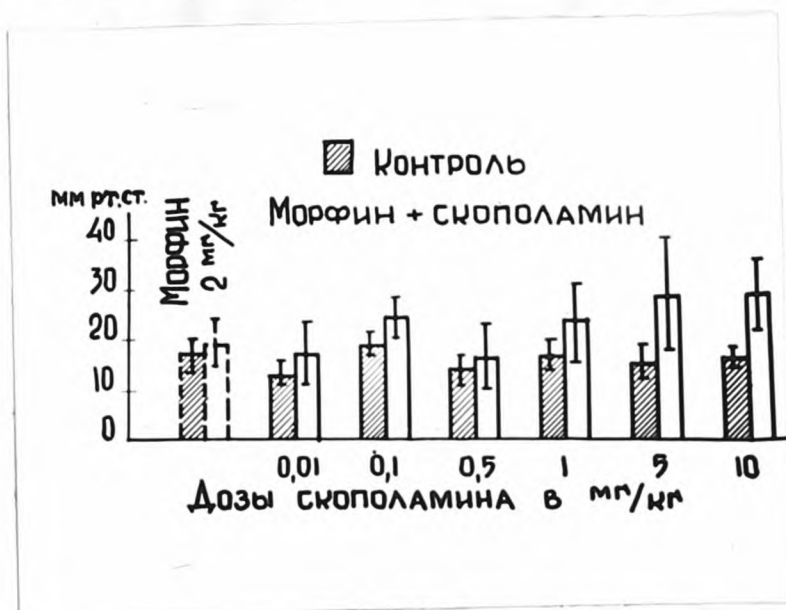


Рис.21.

Изменение порога боли у крыс через 15 минут после введения препаратов

Исключение составляли только большие дозы скополамина, 5 и 10 мг/кг, которые, будучи введены вместе с морфином уже через 15 минут статистически достоверно повышали пороги боли у крыс по сравнению с контролем.

Для статистической обработки силы анальгезии вариационный ряд составлялся по максимальному повышению порогов болевой чувствительности. Подсчитывались средне-арифметические данные

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм давле- ния рт. столба	Пороги боли через 15 минут после введения препаратов в мм давления рт. столба
М о р ф и н 2	16,6 (13,11 ÷ 20) ± 1,68	19,2 (14,13 ÷ 23,87) ± 2,33
Морфин +скополамин 0,01	13,3 (11 ÷ 15,6) ± 1,11	17,25 (11,08 ÷ 23,42) ± 2,95
Морфин +скополамин 0,1	19,3 (17 ÷ 21) ± 0,98	24,5 (19,67 ÷ 29,33) ± 2,31
Морфин +скополамин 0,5	13,95 (11,5 ÷ 16,5) ± 1,2	17 (10,33 ÷ 23,67) ± 3,19
Морфин+скополамин 1	17 (14 ÷ 20) ± 1,48	23,75 (16,31 ÷ 31,19) ± 3,56
Морфин +скополамин 5	15,4 (12,3 ÷ 18,5) ± 1,49	29 (18,38 ÷ 39,62) ± 5,08
Морфин + скополамин 10	16,3 (13,67 ÷ 18,93) ± 1,26	29 (20,72 ÷ 37,28) ± 3,96

Таблица 2.

контроля и после действия препаратов, а также определялась разность между ними и доверительные границы полученного аналгетического эффекта при уровне вероятности $P=0,05$ (Рис.22 и табл. 3).

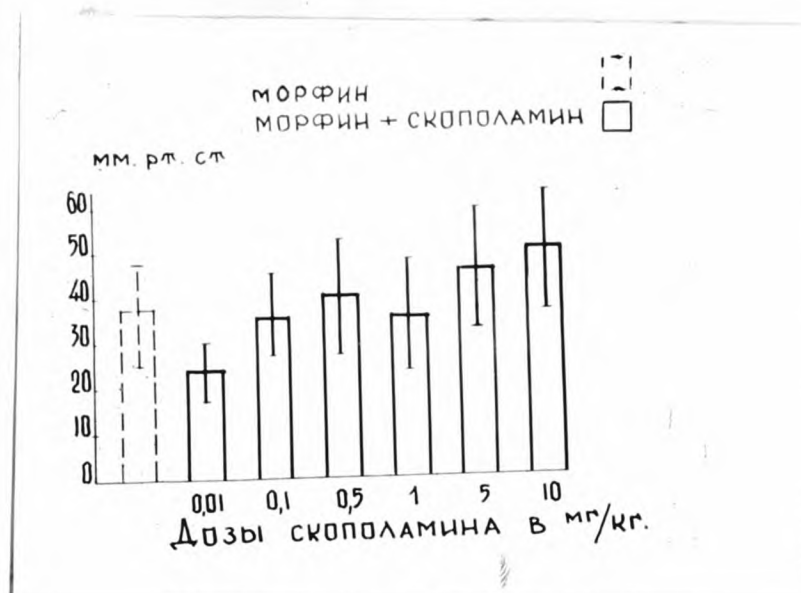


Рис.22.

График эффектов аналгетической активности одного морфина (2 мг/кг) и комбинаций морфин+скополамин у белых крыс.

Из графика и таблицы видно, что один морфин в пороговой дозе (2 мг/кг) повышал порог боли у крыс, судя по средне-арифметическим данным, на $37 (25 \div 49) \pm 6,26$ мм давления ртутного столба. После введения комбинации морфин+скополамин подавляющее большинство доз скополамина не изменяли существенно порогов боли у крыс по сравнению с эффектом одного морфина. Исключение составляла только доза скополамина 0,01 мг/кг, которая статистически значимо снижала аналгетическую активность морфина. Анальгетический эффект комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг был равен $24,2 (18,07 \div 30,33) \pm 3,13$ мм давления ртутного столба.

Таблица 3.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевого чувствитель- ности в мм давления рт. столба	Максимальное повышение порогов боли в мм рт. столба	Аналгетический эффект в мм давления рт. столба
М о р ф и н 2	16,6(13,11 ÷ 20) ± 16,8	53,5(40,9 ÷ 66,1) ± 6,04	37(25 ÷ 49) ± 6,26
Морфин+скополамин 0,01	13,3(11 ÷ 15,6) ± 1,11	37,5(31,38 ÷ 43,62) ± 2,93	24,2(18,07 ÷ 30,33) ± 3,1
Морфин+скополамин 0,1	19,3(17 ÷ 21) ± 0,98	55,5(46 ÷ 65) ± 4,42	36(27 ÷ 45) ± 4,52
Морфин+скополамин 0,5	13,95(11,5 ÷ 16,5) ± 1,2	54(40,8 ÷ 67,2) ± 6,3	40(27 ÷ 53) ± 6,41
Морфин+скополамин 1	17(14 ÷ 20) ± 1,48	53(40,7 ÷ 65,3) ± 5,89	36(24 ÷ 48) ± 6,07
Морфин+скополамин 5	15,4(12,3 ÷ 18,5) ± 1,49	60,75(47,33 ÷ 74,13) ± 6,42	45,35(32,30 ÷ 58,40) ± 6,66
Морфин+скополамин 10	16,3(13,67 ÷ 18,93) ± 1,26	66(53 ÷ 79) ± 6,25	50(37,52 ÷ 62,48) ± 6,37

Развитие максимальной анальгезии после введения пороговой дозы морфина, в среднем из положительных опытов, наступало, по нашим данным, через $46,7(31,67 \div 61,73) \pm 7,09$ минуты. Скополамин в изучаемых нами дозах не изменял статистически достоверно время развития максимальной анальгезии морфина, что отчетливо видно из рис. 23 и табл. 4.

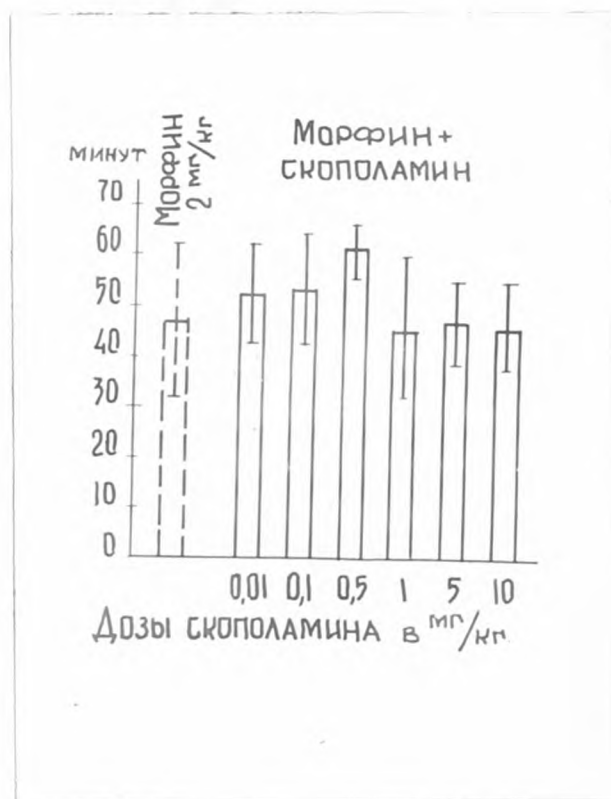


Рис. 23.

Время развития максимальной анальгезии после введения препаратов

Таблица 4.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Время развития максимальной анальгезии в минутах
Морфин 2	46,7(31,67-61,73) $\pm$ 7,09
Морфин+скополамин 0,01	52,5(42,83-62,17) $\pm$ 4,53
Морфин+скополамин 0,1	53 (42 $\pm$ 64) $\pm$ 5,16
Морфин+скополамин 0,5	61 (55,56-66,44) $\pm$ 2,54
Морфин+скополамин 1	46 (31,69-60,31) $\pm$ 6,75
Морфин+скополамин 5	46,7(38,7-54,7) $\pm$ 3,83
Морфин+скополамин 10	45,8(37,53-54,07) $\pm$ 3,92

Продолжительность анальгезии после введения одного морфина была равна 95(77,55-112,45) $\pm$ 8,23 минутам. Скополамин же ни в одной дозе не изменял существенно продолжительности морфинной анальгезии, что явствует из рисунка 24 и таблицы 5.

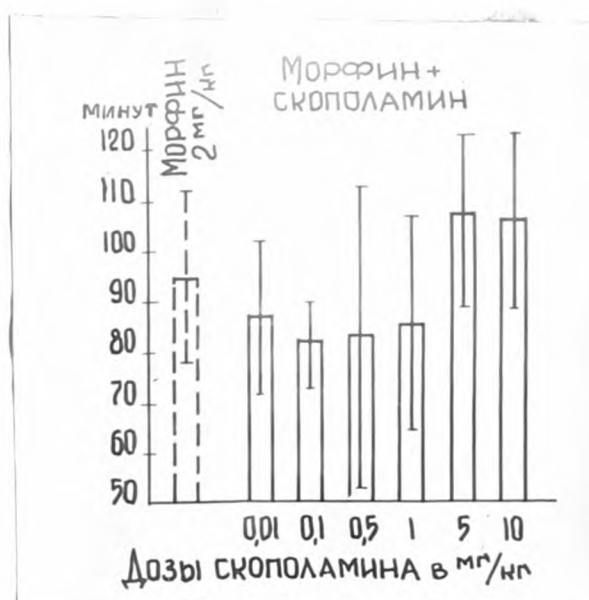


Рис. 24.

Продолжительность анальгезии после введения препаратов

Таблица 5.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Продолжительность анальгезии в минутах
Морфин 2	95(77,55-112,45)± 8,23
Морфин+скополамин 0,01	87,1(71,79-102,21)± 7,14
Морфин+скополамин 0,1	81,7 ⁶ (73,51-89,69)±3,78
Морфин+скополамин 0,5	83(53,28-112,72)±13,89
Морфин+скополамин 1	86,4(64,81-107,99)±10,33
Морфин+скополамин 5	105,88(88,75-123,01)± 8,08
Морфин+скополамин 10	105,8(88,73-122,87)±8,09

Из прилагаемых рисунка и таблицы видно, что наибольшая продолжительность анальгезии оказалась равной 123 минутам (верхняя доверительная граница комбинации морфин+скополамин в дозах 5 и 10 мг/кг), поэтому к концу опыта, т.е. через 150 минут, пороги боли у крыс не превышали значимо исходные данные, что отражено в рисунке 25.

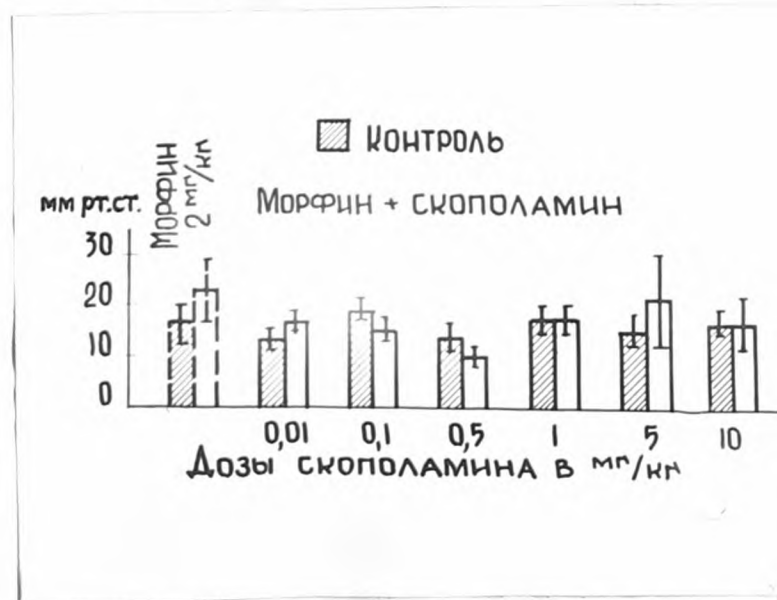


Рис. 25.

Изменение порога боли у крыс через 150 минут после введения препаратов

После характеристики данной серии опытов в целом, остано-
вятся подробнее на анализе только трех доз скополамина 0,01
мг/кг, 1 и 10 мг/кг.

Разберем вначале комбинацию морфина с малой дозой скопола-
мина (0,01 мг/кг) сравнительно с действием одного морфина.

После подкожного введения 2 мг/кг морфина белым крысам
повышение порогов боли отмечено в 17 из 20 опытов. После вве-
дения комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг в 16 из 20 опытов
пороги боли у крыс повышались, а в четырех они не изменялись
по сравнению с контролем.

Среднее изменение порогов болевой чувствительности по этой
группе животных в динамике представлены на рисунке 26. На нем
же отражены и статистические данные максимального анальгетичес-
кого эффекта препаратов.

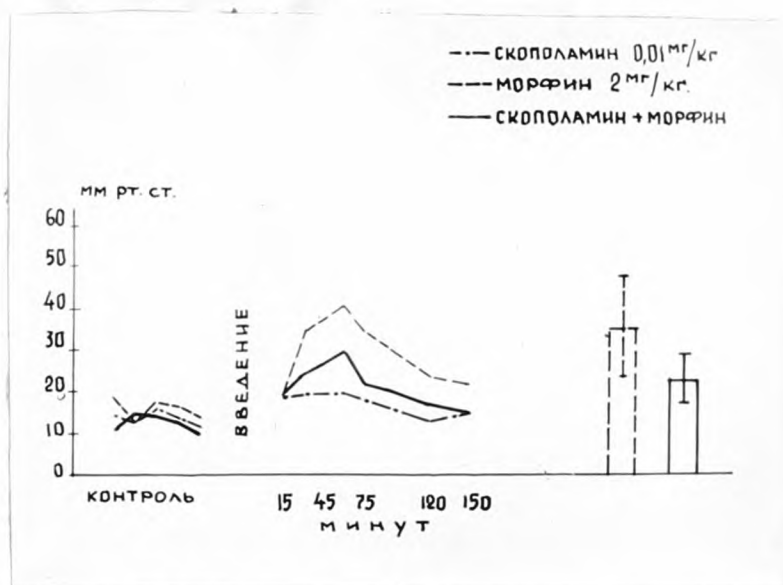


Рис. 26

Изменение порога боли у крыс после введения препаратов
(средние данные)

Из рисунка видно, что один скополамин в дозе 0,01 мг/кг не изменял существенно порог боли у белых крыс по сравнению с контролем. Один морфин и морфин в комбинации с указанной дозой скополамина повышали пороги боли у животных, однако через 15 минут после введения ни морфин, ни указанная комбинация препаратов не повышали порога боли у крыс (Рис. 27).

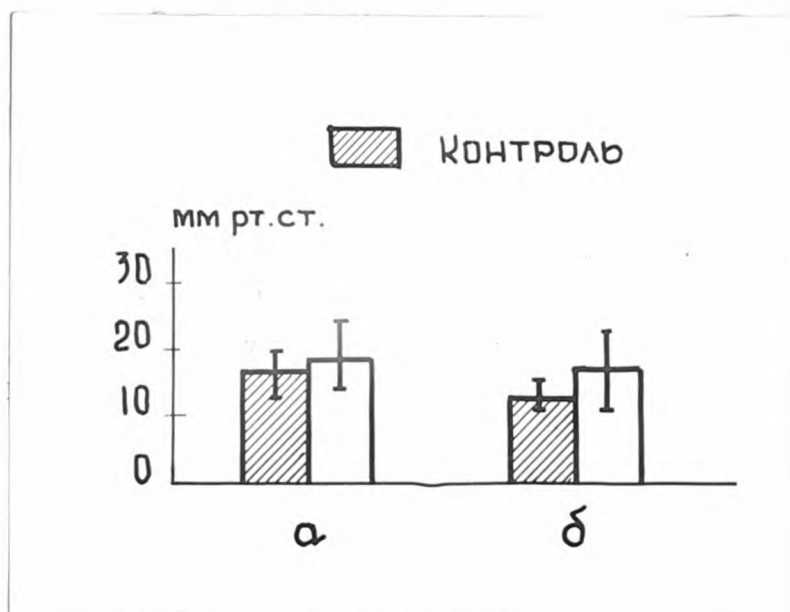


Рис. 27

Изменение порога боли у крыс через 15 минут после введения а) морфина в дозе 2 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг.

Анальгетическое действие морфина и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг выявилось через 30 минут после введения (Рис. 28).

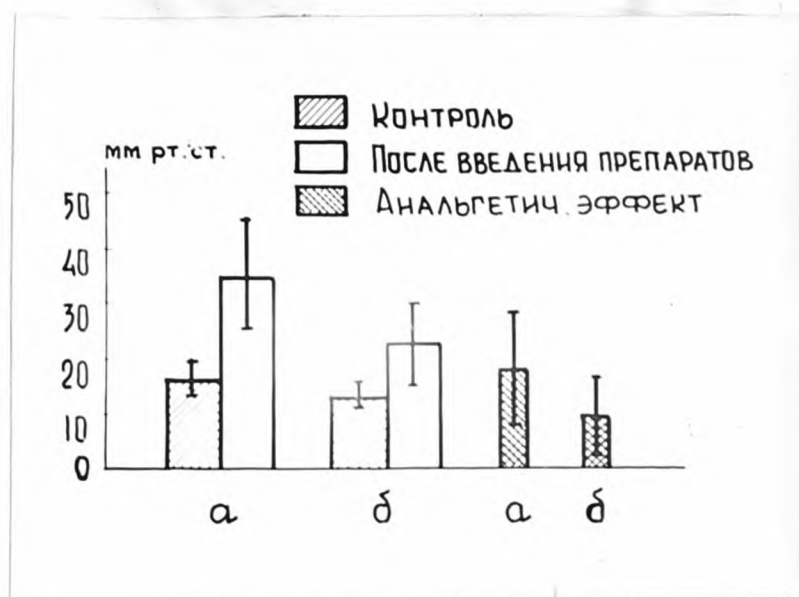


Рис. 28

Изменение порога боли у крыс через 30 минут после введения а) морфина в дозе 2 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг.

Как видно из представленного графика, разница в полученном анальгетическом эффекте одного морфина и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг через 30 минут после введения оказалась не существенной.

Статистическая обработка максимального повышения порогов боли у крыс после введения препаратов выявила существенное различие в действии одного морфина в пороговой дозе и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг. Скополамин в этой дозе снижал силу анальгетического действия морфина (Рис. 26).

После введения одного морфина время развития максимальной анальгезии наступало, как правило, через 30–60 минут, и только в двух из 17 положительных опытов максимальная анальгезия

наступала через 75 минут и в одном — через 15 минут. В среднем из 17 положительных опытов максимальная анальгезия после введения морфина наступала через $46,7(31,67-61,73) \pm 7,09$ минуты. После введения комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг максимальная анальгезия наступала в большинстве опытов через 45-60 минут, и только в двух случаях она проявилась через 90 минут и в трех — через 30. В среднем из 16 положительных опытов максимальная анальгезия после введения комбинации препаратов наступала через $52,5(42,83-62,17) \pm 4,53$ минуты и оказалась статистически не достоверной по отношению к действию одного морфина.

Изучая продолжительность анальгезии после введения одного морфина, установили, что она колебалась в широких пределах от 45 до 150 минут. Наименьшая продолжительность анальгезии (45 мин.) наблюдалась в двух случаях. Для примера приводим один из опытов с указанной продолжительностью анальгезии (Рис. 29).

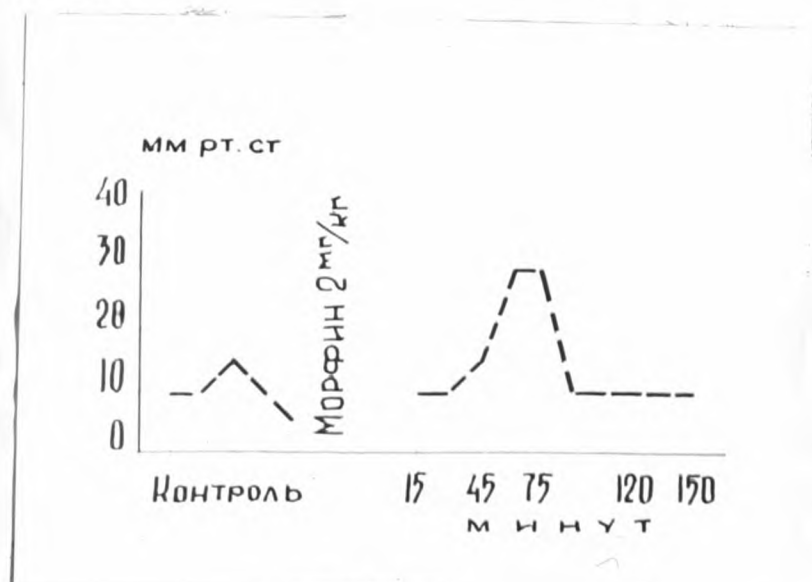


Рис. 29

Из рисунка видно, что действие морфина начинало появляться через 45 минут после введения, через 60 достигло максимума (30 мм давления рт. столба), а через 90 минут порог боли уже соответствовал исходным данным.

Наибольшая продолжительность анальгезии, 150 минут, отмечена только в одном опыте (Рис. 30).

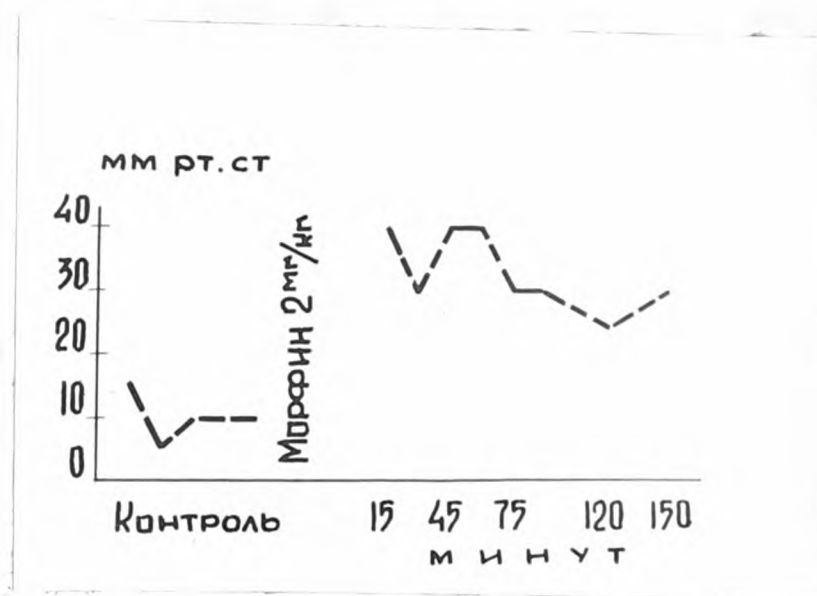


Рис. 30

В данном опыте уже через 15 минут после введения порог боли поднялся на максимальную для данного опыта величину (40 мм давления ртутного столба) и колебался в пределах 30-40 мм давления ртутного столба до конца опыта.

В среднем из числа положительных опытов (17) продолжительность анальгезии после введения морфина оказалась равной $95(77,55 \div 112,45) \pm 8,23$ минутам.

После введения морфина в комбинации со скополамином 0,01 мг/кг наблюдалась приблизительно такая же продолжительность анальгезии, т.е. в среднем из числа положительных опытов (16) она длилась в течение $87,1(71,79 \div 102,21) \pm 7,14$ минуты и, следовательно, не существенно отличалась от продолжительности анальгезии одного морфина.

В отдельных опытах с наименьшей продолжительностью анальгезии (45 минут) после введения комбинации препаратов встретилось два случая. Один из них приводим на рисунке 31.

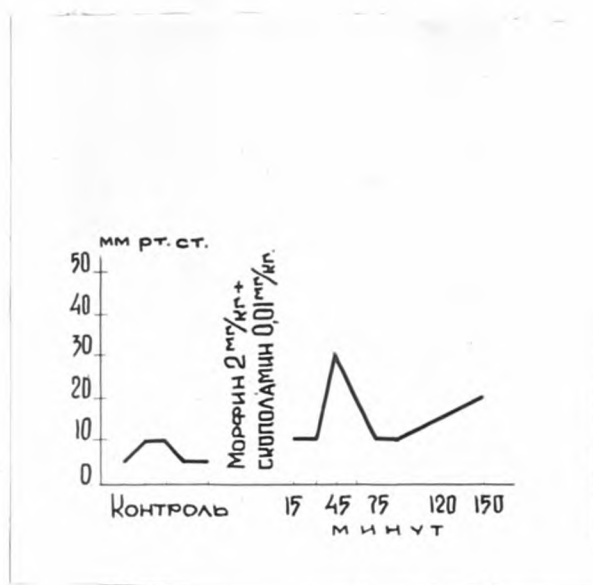


Рис. 31

Из рисунка видно, что порог боли начал повышаться через 30 минут после введения комбинации, через 45 достиг максимума (повышение порога боли на 20 мм давления ртутного столба), а через 75 минут снижался до исходных величин.

Наибольшая продолжительность анальгезии после введения комбинации препаратов была равна 120 минутам. С такой продолжительностью анальгезии встретилось четыре случая, один из них приводим в качестве примера (Рис.32).

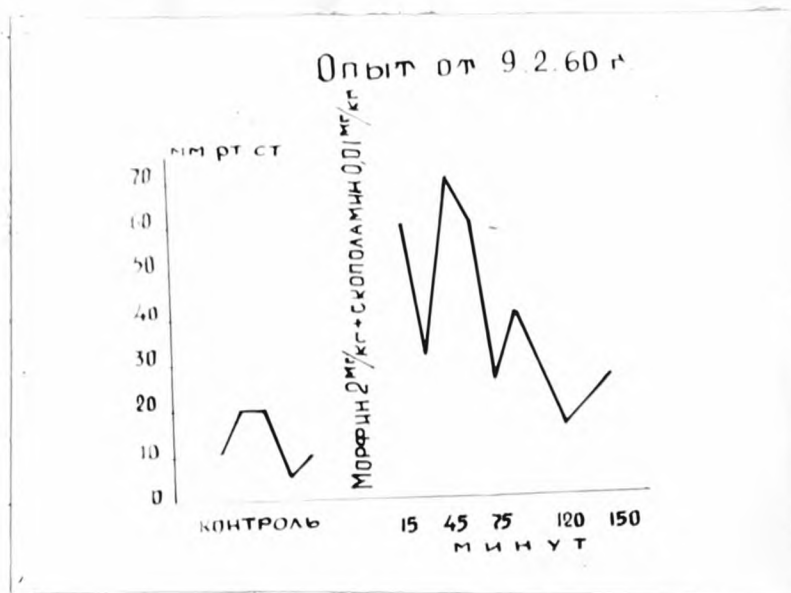


Рис. 32.

В данном опыте анальгетическое действие появилось через 15 минут после введения комбинации препаратов, достигло максимума через 45 минут, а через 120 минут почти соответствовало исходным данным.

К концу исследования, через 150 минут, в среднем из 20 опытов, анальгетическое действие одного морфина и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг прекращалось, а кажущееся различие в эффекте действия морфина и комбинации на приведенном графике (Рис.26), является статистически не существенным (Рис.33).

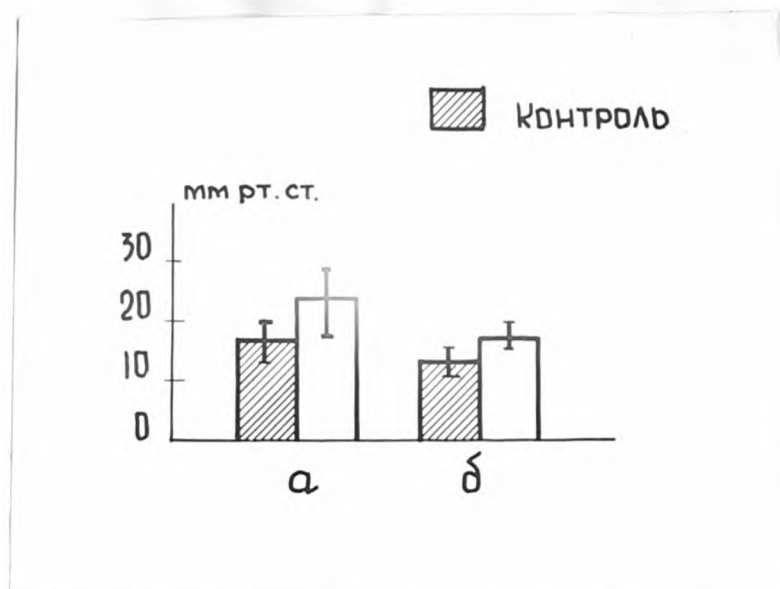


Рис. 33

Изменение порога боли у крыс через 150 минут после введения а) морфина в дозе 2 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг

Подводя итог действия комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг, следует указать, что эта доза скополамина несколько уменьшала постоянство действия морфина в дозе 2 мг/кг и значительно снижала силу анальгезии.

Сравнивая действие комбинации морфин+скополамин 1 мг/кг с действием одного морфина в пороговой дозе, можно отметить, что скополамин в указанной дозе не изменял постоянство действия морфина. После введения морфина и комбинации морфин+скополамин 1 мг/кг в 17 из 20 опытов получено повышение порога боли, а в трех пороги боли у крыс не изменялись по сравнению с контролем.

Среднее изменение порогов боли у крыс в динамике после введения скополамина в дозе 1 мг/кг, морфина 2 мг/кг и комбинации этих препаратов представлены на рисунке 34.

На этом же рисунке отражены и статистические данные максимального анальгетического эффекта препаратов.

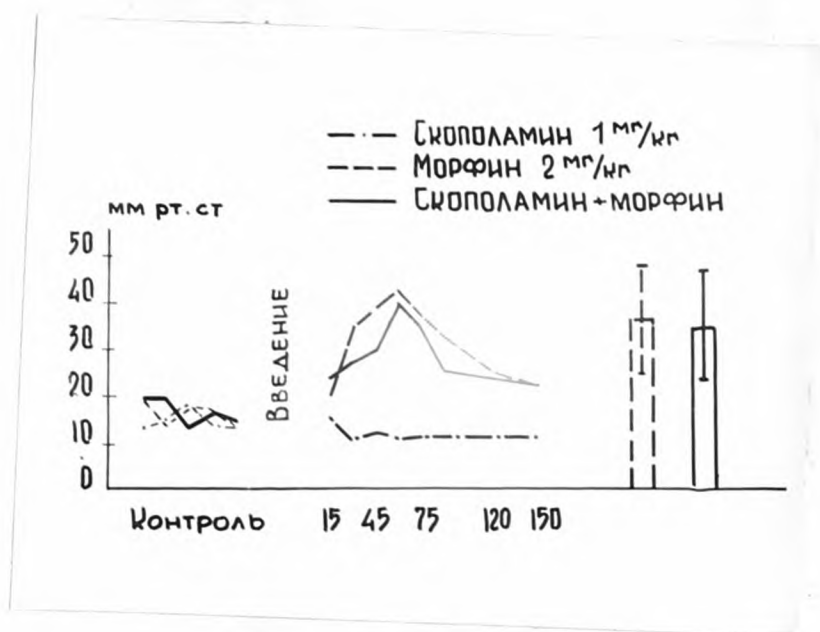


Рис. 34

Изменение порога боли у крыс после введения препаратов (средние данные)

Из графика видно, что один скополамин в дозе 1 мг/кг не изменял порога боли у крыс. Морфин и морфин+скополамин 1 мг/кг повышали пороги боли у крыс примерно одинаково, т.к. и в том и другом случае через 15 минут после введения пороги боли не повышались, а анальгетическое действие проявилось через 30 минут после введения и разница в полученном анальгетическом эффекте была статистически не значима (Рис. 35).

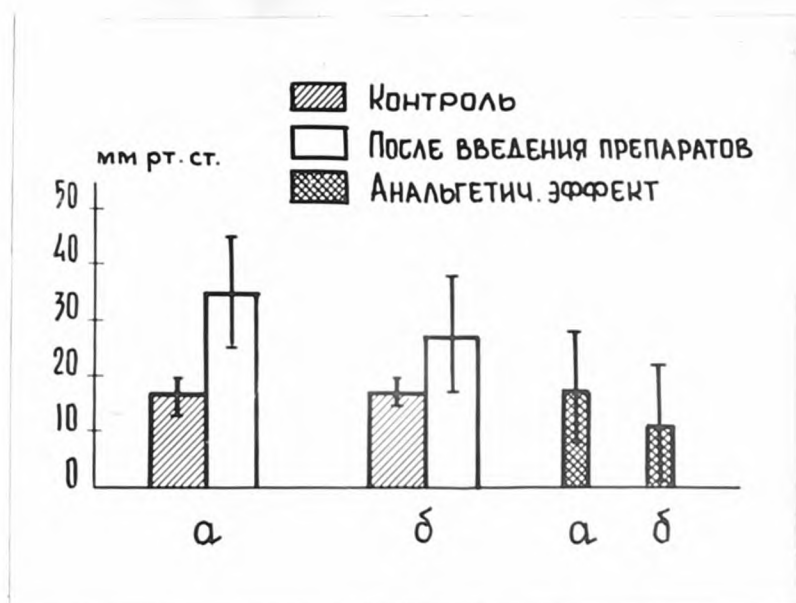


Рис. 35

Изменение порога боли у крыс через 30 минут после введения а) морфина в дозе 2 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 1 мг/кг

Сила анальгезии, судя по статистической обработке максимального повышения порогов боли у крыс после введения препаратов, оказалась одинаковой, как это видно из рисунка 34.

После введения одного морфина в среднем из 17 положительных опытов максимальная анальгезия развилась через $46,7(31,67+61,73) \pm 7,09$ минуты, а после введения комбинации — $46(31,69+60,31) \pm 6,75$ минуты. В отдельных опытах после введения смеси наиболее раннее наступление максимальной анальгезии было отмечено через 30 минут в четырех случаях; наиболее позднее, через 150 минут, — только в одном случае. В большинстве опытов (8) максимальная анальгезия наступила через 60 минут после введения комбинации препаратов, т.е. примерно так же, как и после введения одного морфина.

Продолжительность анальгезии после введения комбинации морфин+скополамин I мг/кг колебалась в широких пределах. С минимальной продолжительностью анальгезии (30 минут) встретилось два опыта, один из них приводим для примера (Рис. 36).

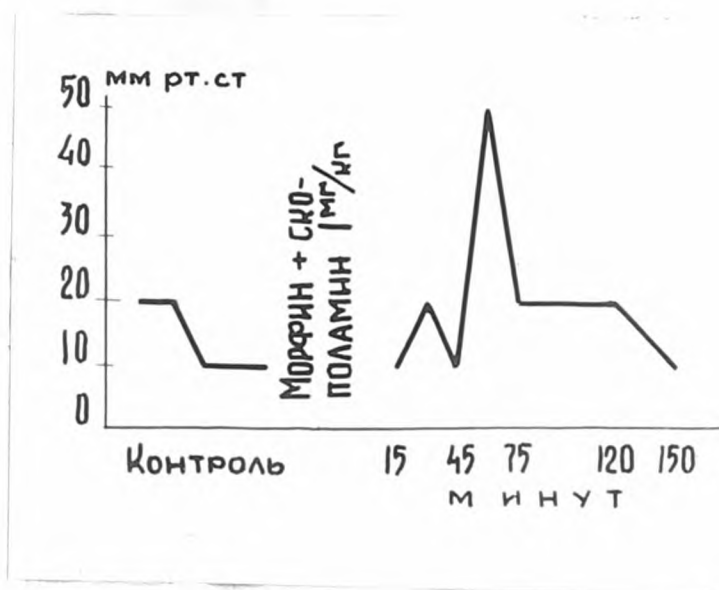


Рис. 36

Из рисунка видно, что через 45 минут после введения смеси порог боли начал повышаться, через 60 — достиг максимума, а через 75 минут снизился до исходных данных.

Наибольшая продолжительность анальгезии (150 минут) наблюдалась в двух опытах. Один из них отражает рисунок 37.

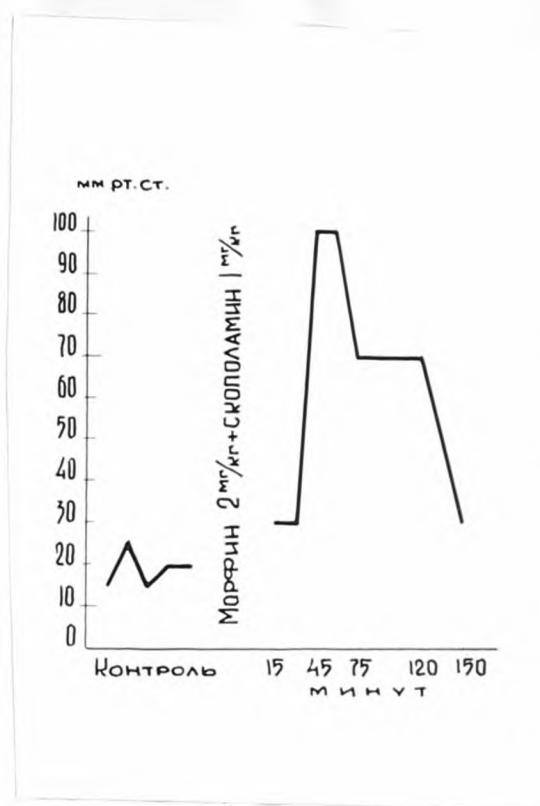


Рис. 37

К концу опыта, через 150 минут, в среднем из 20 опытов, пороги боли как после введения одного морфина, так и после введения описываемой комбинации препаратов не превышали исходных данных.

Таким образом, скополамин в дозе 1 мг/кг не изменял анальгетического действия морфина.

Теперь перейдем к рассмотрению комбинации пороговой дозы морфина с большой дозой скополамина (10 мг/кг).

Указанная комбинация при подкожном введении крысам вызвала повышение порога боли у 18 крыс, а в двух опытах пороги боли не изменялись по сравнению с контролем. Морфин, как уже

указывалось выше, в трех опытах не вызвал повышения порога боли.

Среднее изменение порогов болевой чувствительности по этой группе крыс в динамике представлено на рисунке 38, а также и статистические данные максимального анальгетического эффекта препаратов.

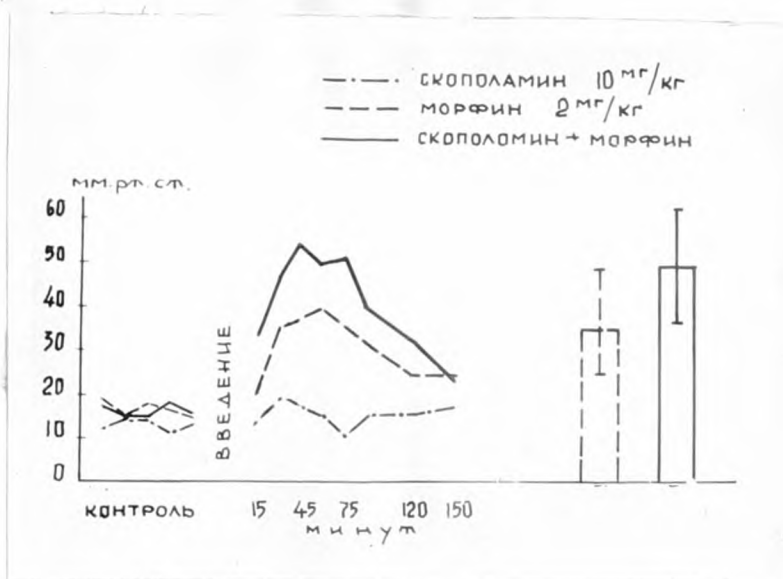


Рис. 38

Изменение порога боли у крыс после введения препаратов (средние данные)

Из рисунка видно, что один скополамин в дозе 10 мг/кг не изменял существенно порог боли у белых крыс по сравнению с контролем. Один морфин и морфин в комбинации со скополамином 10 мг/кг вызывали отчетливую анальгезию, причем через 15 минут после введения одного морфина пороги боли у крыс не изменялись по сравнению с контролем, а после введения его со скополамином в дозе 10 мг/кг они статистически значимо превышали исходные данные, что иллюстрирует прилагаемый рисунок 39.

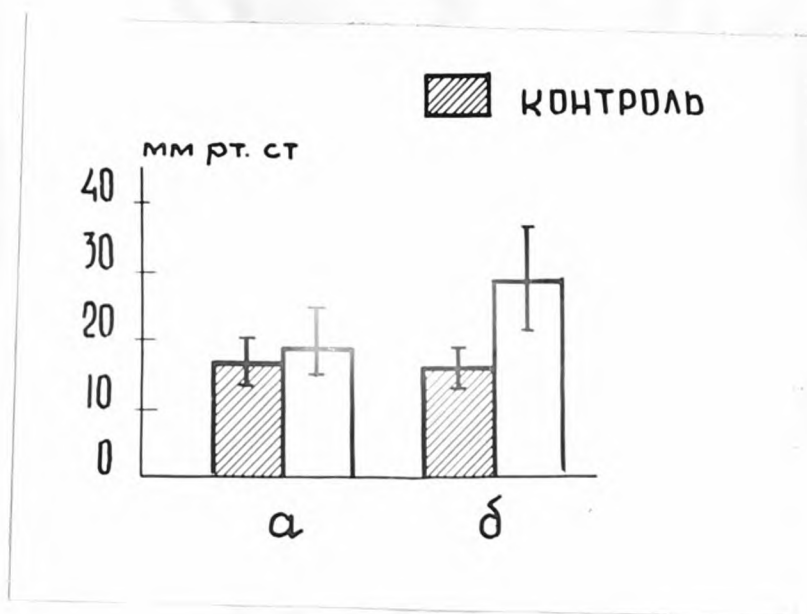


Рис. 39

Изменение порога боли у крыс через 15 минут после введения а) морфина в дозе 2 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 10 мг/кг.

Через 30 минут, когда морфин начинал оказывать анальгетическое действие, комбинация морфин+скополамин 10 мг/кг еще больше повышала пороги боли у крыс, но при сравнении анальгетических эффектов одного морфина и в комбинации его со скополамином они оказались статистически не значимыми (Рис.40).

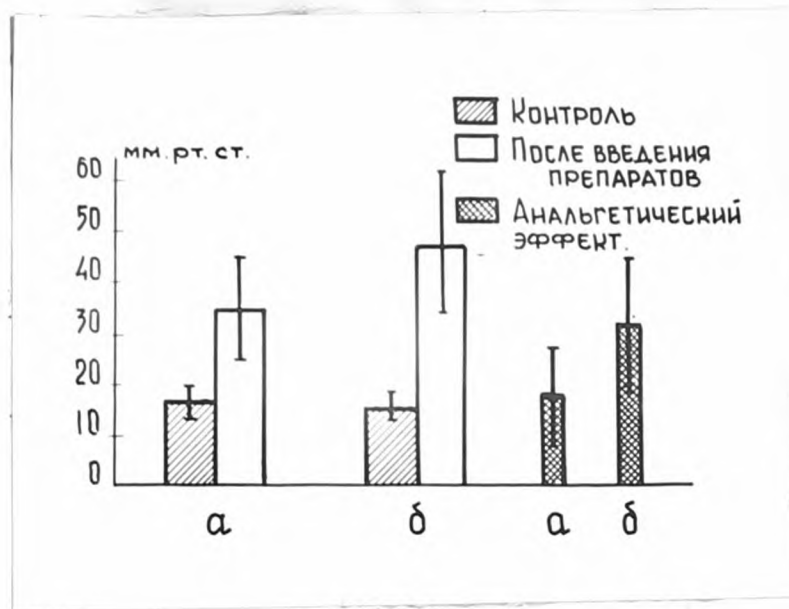


Рис. 40

Изменение порога боли у крыс через 30 минут после введения а) морфина в дозе 2 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 10 мг/кг.

Сила анальгезии, как это видно из рисунка 38, после введения комбинации морфин+скополамин 10 мг/кг, судя по статистической обработке максимального повышения порога боли, увеличивалась не существенно.

Время развития максимальной анальгезии после введения одного морфина наступало, как это было указано выше, в большинстве опытов через 30–60 минут, а в среднем из положительных опытов максимальная анальгезия наступала через $46,7(31,67 \pm 61,73) \pm 7,09$ минуты. После же введения комбинации морфин+скополамин 10 мг/кг время наступления максимальной анальгезии колебалось от 15 до 75 минут, причем через 15 минут максимальная анальгезия развивалась только в одном опыте, а через 75 минут — в двух. В подавляющем числе экспериментов максимальная анальгезия наступала

через 30-45 минут. В среднем из числа положительных опытов (18) максимальная анальгезия после введения смеси препаратов развивалась через $45,8(37,53-54,07) \pm 3,92$ минуты и существенно не отличалась от времени развития максимальной анальгезии после введения одного морфина.

Продолжительность анальгезии после введения одного морфина колебалась в широких пределах (от 45 до 150 минут), в среднем она была равна $95(77,55-112,45) \pm 8,23$ минутам. После введения комбинации морфин+скополамин 10 мг/кг продолжительность анальгезии также колебалась в широких пределах (от 45 до 150 минут)

С наименьшей продолжительностью анальгезии (45 минут) встретилось два случая, с наибольшей - (150 минут) - три случая. В среднем из числа положительных опытов длительность анальгезии была равна $105,8(88,73-122,87) \pm 8,09$ минуты и существенно не отличалась от продолжительности анальгезии, вызванной введением одного морфина.

Для примера наиболее короткого анальгетического действия после введения комбинации морфин+скополамин 10 мг/кг приводим следующий опыт (Рис. 41).

В данном опыте уже через 15 минут после введения смеси препаратов порог боли достиг наибольшей величины (40 мм давления ртутного столба) и сразу же начал снижаться, достигая исходных величин через 45 минут.

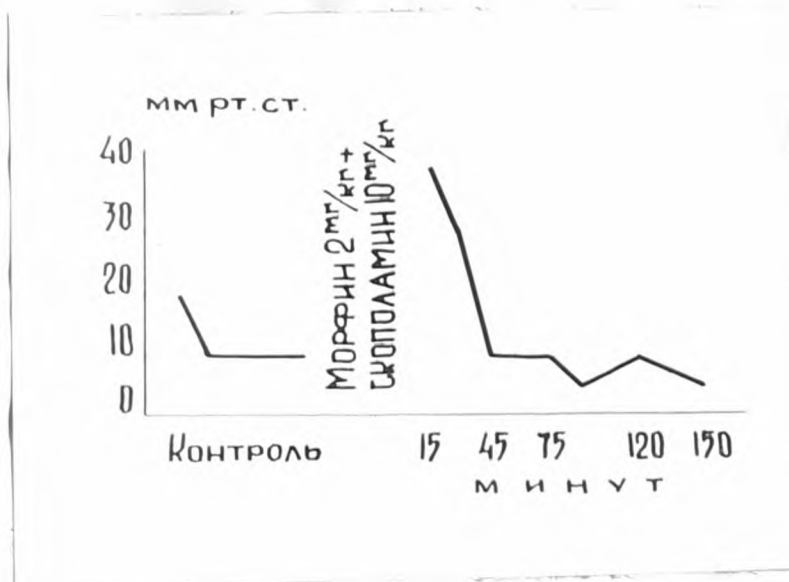


Рис. 41

Примером наиболее длительного анальгетического действия комбинации может служить следующий опыт (Рис.42).

Из рисунка видно, что анальгетическое действие появилось через 15 минут после введения смеси препаратов, через 75 минут достигло максимума и удерживалось на этом уровне до 120 минут. Через 150 минут после введения препаратов порог боли был равен 40 мм давления ртутного столба.

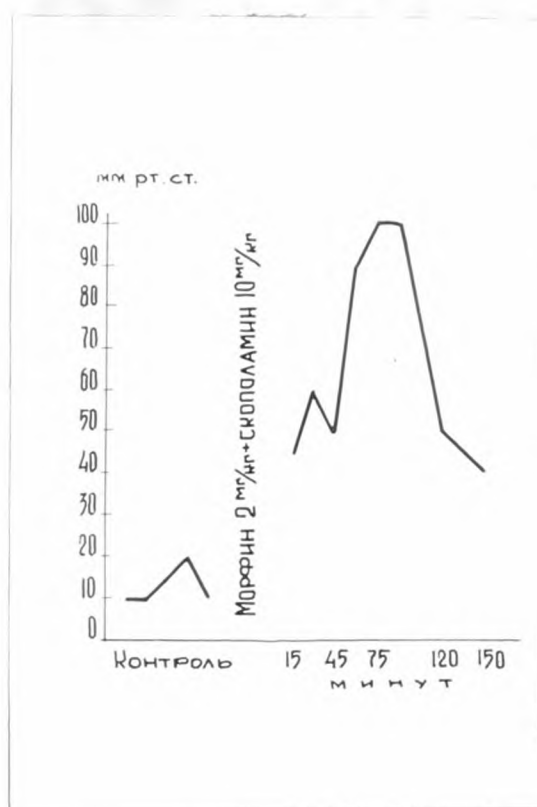


Рис. 42

Следовательно, анальгезия у данного животного длилась даже более 150 минут, т.к. к концу опыта порог боли не достиг исходных величин.

В среднем из 20 опытов через 150 минут после введения пороги боли у крыс не превышали существенно исходных данных ни после введения одного морфина, ни после введения комбинации препаратов.

Итак, подводя итог приведенного выше материала, можно полагать, что скополамин в дозе 10 мг/кг ускорял наступление анальгетического действия морфина.

Анализируя изложенные данные, можно отметить, что наименьшая из изученных нами доз скополамина, 0,01 мг/кг, несколько уменьшала постоянство действия пороговой дозы морфина, статистически значимо снижала силу анальгезии, не изменяя наступление анальгетического действия морфина, развитие максимальной анальгезии и продолжительность анальгезии.

Дозы скополамина 0,1 и 0,5 мг/кг только снижали постоянство действия пороговой дозы морфина, не изменяя силу и продолжительность морфинной анальгезии.

Скополамин же в дозах 1,5 и 10 мг/кг не изменял ни постоянство действия морфина, ни силу, ни продолжительность анальгезии, однако дозы скополамина 5 и 10 мг/кг ускоряли наступление анальгетического действия пороговой дозы морфина, т.к. через 15 минут после введения комбинации с указанными дозами скополамина пороги боли у крыс статистически значимо повышались.

Следовательно, доза скополамина 0,01 мг/кг оказывается антагонистичной по отношению обезболивающего действия пороговой дозы морфина. С увеличением дозы скополамина явления антагонизма постепенно исчезают и пограничной с антагонизмом дозой следует, по-видимому, считать дозу скополамина 1 мг/кг, т.к. эта доза совершенно не изменяет анальгетического действия морфина.

Дозы скополамина 5 и 10 мг/кг, ускоряющие наступление анальгетического действия пороговой дозы морфина, можно, по-видимому, рассматривать как улучшающие действие анальгетика.

б) Влияние скополамина на анальгетическую активность удвоенной пороговой дозы морфина

В комбинации с удвоенной пороговой дозой морфина мы изучали те же дозы скополамина, что и в комбинации с пороговой дозой морфина, т.е. 6 доз, начиная от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг.

Выше сообщалось, что скополамин у крыс вызывал явления двигательного возбуждения, которые не исчезали от сочетания скополамина с пороговой дозой морфина. После введения 4 мг/кг морфина с малыми дозами скополамина возбуждение у крыс почти полностью прекращалось, а в комбинации с большими дозами скополамина значительно снижалось.

С увеличением дозы морфина до 4 мг/кг постоянство действия увеличивалось (табл.6)

Таблица 6.

Постоянство действия

Наименование препаратов и дозы в мг/кг.	Количество опытов	Положит. случаи	Отрицательные случаи
Морфин 4	19	18	1
Морфин+скополамин 0,01	18	18	—
Морфин+скополамин 0,1	19	18	1
Морфин+скополамин 0,5	18	18	—
Морфин+скополамин 1	20	19	1
Морфин+скополамин 5	19	19	—
Морфин+скополамин 10	20	20	—

Скополамин же не изменял постоянство действия удвоенной пороговой дозы морфина.

С увеличением дозы морфина в два раза ускорялось наступление обезболивающего действия, т.к. уже через 15 минут после введения 4 мг/кг морфина пороги боли у крыс статистически значительно повышались (Рис.43 и табл. 7).

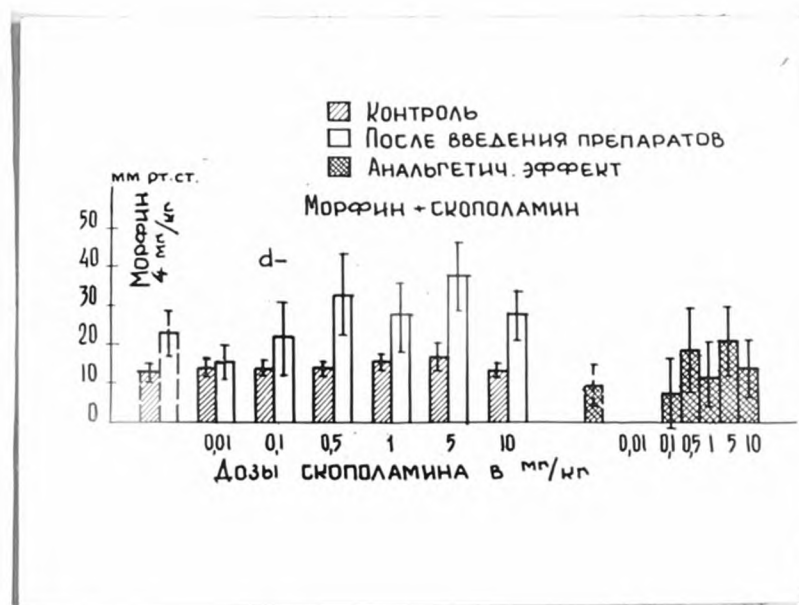


Рис.43

Изменение порога боли у крыс через 15 минут после введения препаратов.

Через 15 минут после введения комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг пороги боли не изменялись по сравнению с контролем, а после введения комбинации морфин+скополамин 0,1 мг/кг они повышались, но это повышение оказалось статистически не значимым. После введения комбинаций морфина с дозами скополамина

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм давления рт. столба	Пороги боли через 15 минут после вве- дения препаратов в мм давления рт. столба	Анальгетический эффект в мм давле- ния ртутного столба
М о р ф и н 4	$13(10,11 \div 15,39) \pm 1,14$	$22,8(16,61 \div 28,99) \pm 2,95$	$10(4 \div 16) \pm 3,16$
Морфин+скополамин 0,01	$14(11 \div 17) \pm 1,35$	$15,8(10,88 \div 20,72) \pm 2,3$	-
Морфин+скополамин 0,1	$13,57(11,56 \div 15,58) \pm 0,96$	$21,57(12,4 \div 30,74) \pm 4,56$	$8(-1,11 \div 17,11) \pm 4,65$
Морфин+скополамин 0,5	$13,88(11,77 \div 15,99) \pm 1$	$35,5(21,87 \div 49,13) \pm 6,46$	$18,89(8,7 \div 29,51) \pm 5,41$
Морфин+скополамин 1	$15,5(12,51 \div 18,49) \pm 1,43$	$27,75(19,22 \div 36,28) \pm 4,08$	$12,25(3,78 \div 20,72) \pm 4,32$
Морфин+скополамин 5	$17,3(14 \div 20,7) \pm 1,62$	$52,3(35,6 \div 69,04) \pm 7,97$	$20,85(11,74 \div 29,96) \pm 4,65$
Морфин+скополамин 10	$14(11,53 \div 16,47) \pm 1,18$	$27,7(21,08 \div 34,2) \pm 3,17$	$14(7,38 \div 20,2) \pm 3,38$

Таблица 7.

0,5, 1-5 и 10 мг/кг пороги боли у крыс повышались по сравнению с контролем, но разница в полученных анальгетических эффектах была не существенна по отношению к эффекту одного морфина.

Анализируя статистические данные анальгетической активности морфина в дозе 4 мг/кг и его комбинации с разными дозами скополамина, высчитанных по максимальному повышению порога боли, можно отметить, что ни одна доза скополамина не изменяла существенно анальгетической активности морфина (Рис.44 и табл.8)

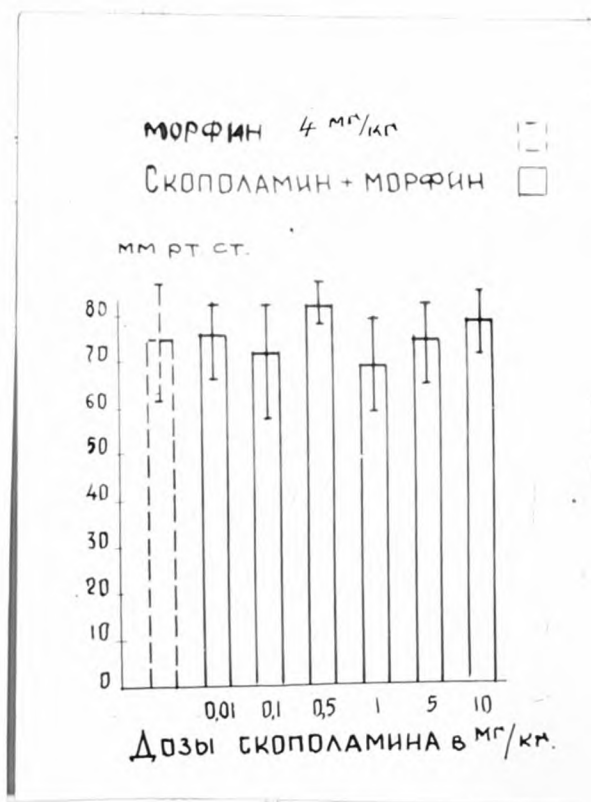


Рис.44

График эффектов анальгетической активности одного морфина (4 мг/кг) и комбинаций морфин+скополамин у белых крыс.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствитель- ности в мм давления рт. столба	Максимальное повышение порогов боли в мм дав- ления ртутного столба	Анальгетический эффект в мм давления ртутного столба
М о р ф и н 4	13(10,11+15,39) $\pm$ 1,14	86,8(74+99,5) $\pm$ 6,06	74(62+86) $\pm$ 6,16
Морфин+скополамин 0,01	14(11+17) $\pm$ 1,35	88,8(80,66+96,94) $\pm$ 3,86	74,8(66,8+82,8) $\pm$ 4,08
Морфин+скополамин 0,1	13,57(11,56+15,58) $\pm$ 0,96	85,8(74,25+97,35) $\pm$ 5,5	72,23(61,29+83,17) $\pm$ 5,58
Морфин+скополамин 0,5	13,88(11,77+15,99) $\pm$ 1	96(90,35+101,65) $\pm$ 2,68	82(76,52+87,48) $\pm$ 2,8
Морфин+скополамин 1	15,5(12,51+18,49) $\pm$ 1,43	84,25(73,8+94,7) $\pm$ 5	68,75(58,58+78,92) $\pm$ 5,19
Морфин+скополамин 5	17,3(14+20,7) $\pm$ 1,62	90(81+99) $\pm$ 4,35	73(64+82) $\pm$ 4,64
Морфин+скополамин 10	14(11,53+16,47) $\pm$ 1,18	93,5(86,2+100,8) $\pm$ 3,5	79,5(71,79+86,21) $\pm$ 3,68

Таблица 8.

Для сравнения силы обезболивающего действия удвоенной пороговой дозы морфина и его комбинаций со скополамином имеет также значение количество опытов, в которых при давлении на хвост, равном 100 мм рт. столба, не получено ответной реакции животных (писк), и время, в течение которого пороги боли удерживались на таких высоких цифрах (Табл. 9)

Таблица 9.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Количество опытов, в которых пороги боли у крыс достигали 100 мм давл. рт. столба	Время в минутах, в течение которого пороги боли были равны 100 мм давл. рт. столба
Морфин 4	14	66,42(45-87,83)±9,91
Морфин+скополамин 0,01	11	61,36(44,17-78,55)±7,71
Морфин+скополамин 0,1	13	76(54,24-97,76)±9,98
Морфин+скополамин 0,5	16	79,7(62,28-97,12)±8,18
Морфин+скополамин 1	11	84,5(63,67-105,33)±9,34
Морфин+скополамин 5	14	91(69,14-112,86)±10,12
Морфин+скополамин 10	16	79,68(60,92-98,44)±8,81

Из таблицы видно, что после введения одного морфина и комбинации морфин+скополамин имеется большое количество опытов, в которых пороги боли поднимались до 100 мм давления ртутного столба. Время же, в течение которого пороги боли у крыс находились на этом уровне, колебалось от 30 до 135 минут после введения одного морфина и от 30 до 165 минут после введения комбинации препаратов. В среднем пороги боли у крыс удерживались на уровне 100 мм давления ртутного столба после введения

одного морфина в течение $66,42(45-87,83) \pm 9,91$ минуты, а после введения комбинации препаратов оно существенно не изменялось (Рис. 45 и табл. 9).

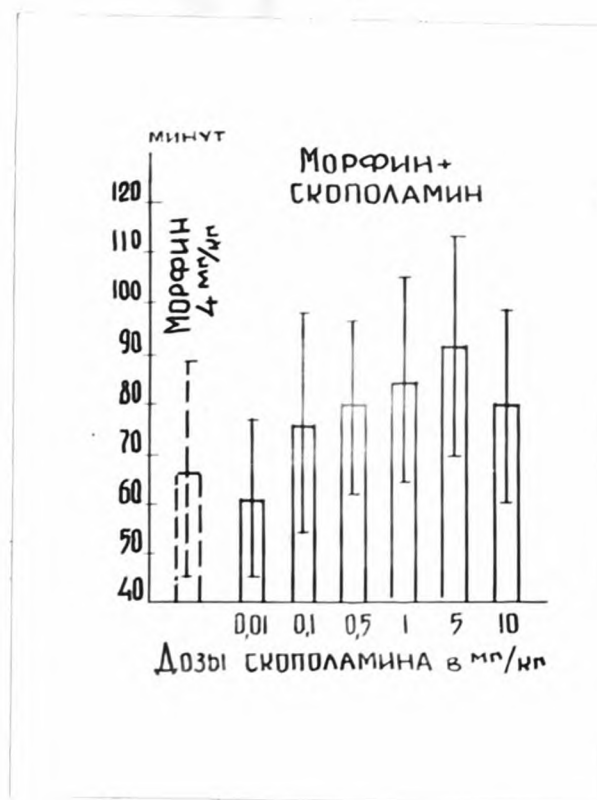


Рис. 45

Время пребывания порогов боли в пределах 100 мм давления ртутного столба после введения препаратов

Максимальная анальгезия после введения морфина 4 мг/кг в среднем из положительных опытов (18) наступала через $53,3(42,39-64,21) \pm 5,17$ минуты. Скополамин, в изучаемых нами дозах, не изменял времени развития максимальной анальгезии (Рис. 46 и табл. 10).

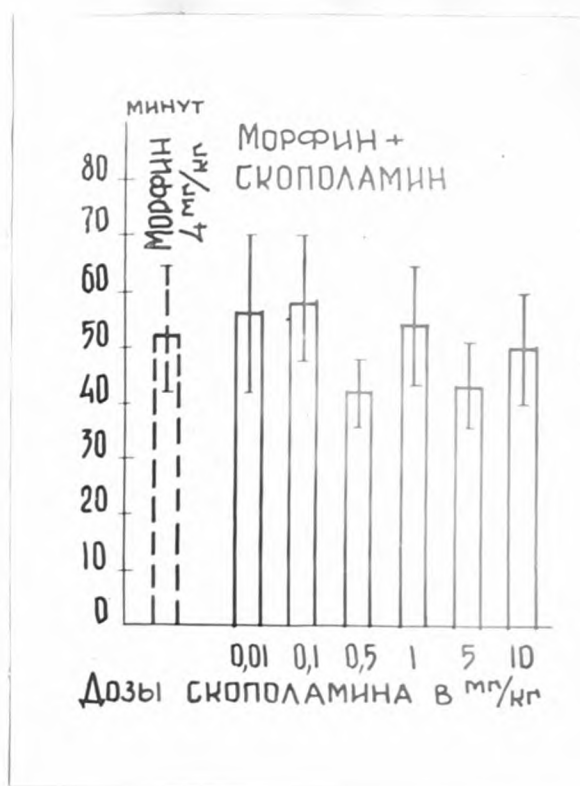


Рис. 46

Время развития максимальной анальгезии после введения препаратов.

Таблица 10.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Время развития максимальной анальгезии в минутах
Морфин 4	53,3(42,39-64,21)±5,17
Морфин+скополамин 0,01	56,6(43,18-70,02)±6,36
Морфин+скополамин 0,1	59(48,3-69,7)±5,07
Морфин+скополамин 0,5	41,66(35,65-47,65)±2,85
Морфин+скополамин 1	54,4(41-64,94)±5,02
Морфин+скополамин 5	43,42(35,86-50,98)±3,6
Морфин+скополамин 10	50,25(40,2-60,3)±5,13

Продолжительность анальгезии как после введения одного морфина в дозе 4 мг/кг, так и после введения комбинации морфин-скополамин в среднем была дольше 150 минут, т.к. к концу опыта (через 150 минут) пороги боли были выше исходных (Рис.47 и табл.II).

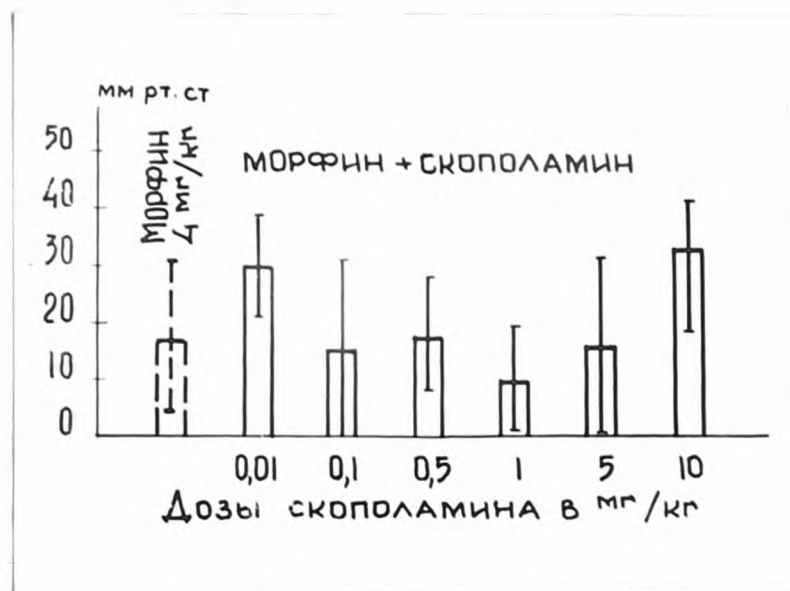


Рис. 47

График эффектов анальгетической активности через 150 минут после введения препаратов.

Из изложенного видно, что при сочетании удвоенной пороговой дозы морфина со скополамином обнаружены более существенные изменения в действии анальгетика только при комбинации его с дозами скополамина 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг.

В дальнейшем, по аналогии с разобранный выше комбинацией морфин 2 мг/кг+скополамин 0,01 мг/кг, остановимся более подробно на анализе комбинации морфин 4 мг/кг+скополамин 0,01 мг/кг в сравнении с действием одного морфина в дозе 4 мг/кг.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевого чувствитель - ности в мм давления ртутного столба	Пороги боли через 150 минут после введения препаратов в мм давле- ния ртутного столба	Аналгетический эффект в мм давления ртутного столба
М о р ф и н 4	13(10,11+15,39) $\pm$ 1,14	30,26(16,02+44,5) $\pm$ 6,78	17,26(3,8+30,72) $\pm$ 6,87
Морфин+скополамин 0,01	14(11+17) $\pm$ 1,35	44,1(35,26+52,74) $\pm$ 4,14	30(21,47+38,53) $\pm$ 4,35
Морфин+скополамин 0,1	13,57(11,56+15,58) $\pm$ 0,96	29,2(17,4+41) $\pm$ 5,62	15,63(-0,28+31,54) $\pm$ 5,7
Морфин+скополамин 0,5	13,88(11,77+15,99) $\pm$ 1	31,66(21,26+42,06) $\pm$ 4,93	17,78(7,94+27,62) $\pm$ 5,02
Морфин+скополамин 1	15,5(12,51+18,49) $\pm$ 1,43	25(14+35) $\pm$ 4,82	10(0,16+19,84) $\pm$ 5,02
Морфин+скополамин 5	17,3(14+20,7) $\pm$ 1,62	33,4(18,16+48,66) $\pm$ 7,26	16(0,47+31,53) $\pm$ 7,43
Морфин+скополамин 10	14(11,53+16,47) $\pm$ 1,18	47,2(27,3+57,1) $\pm$ 7,13	33,2(19+47,35) $\pm$ 7,22

Таблица II.

Как уже указывалось выше, скополамин не изменял постоянство действия удвоенной пороговой дозы морфина.

Средние данные изменения порога боли у крыс в динамике представлены на рисунке 48.

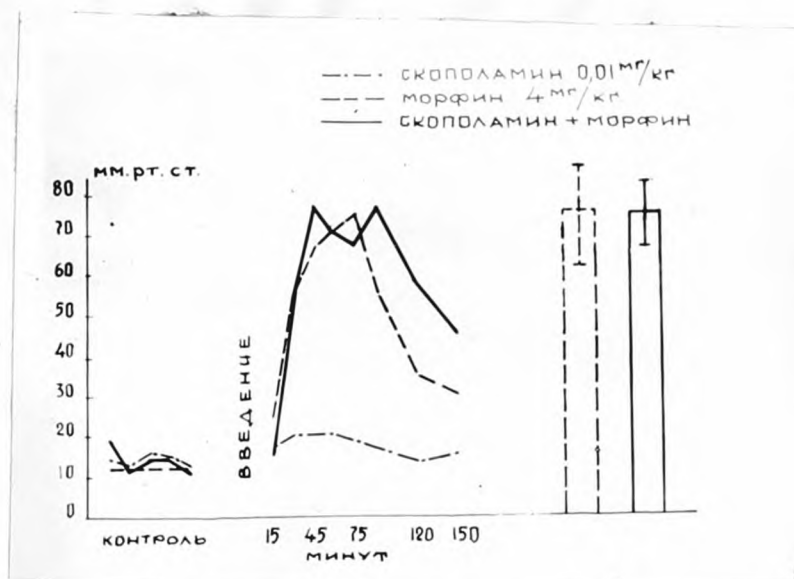


Рис. 48

Изменение порога боли у крыс после введения препаратов (средние данные).

Из графика видно, что скополамин в дозе 0,01 мг/кг не повышал порога боли у крыс. Морфин в дозе 4 мг/кг и комбинация морфин+скополамин 0,01 мг/кг повышали пороги боли, причем после введения одного морфина в указанной дозе пороги боли у крыс статистически значительно повышались уже через 15 минут, а после введения комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг пороги боли удерживались в пределах контрольных цифр (Рис. 49).

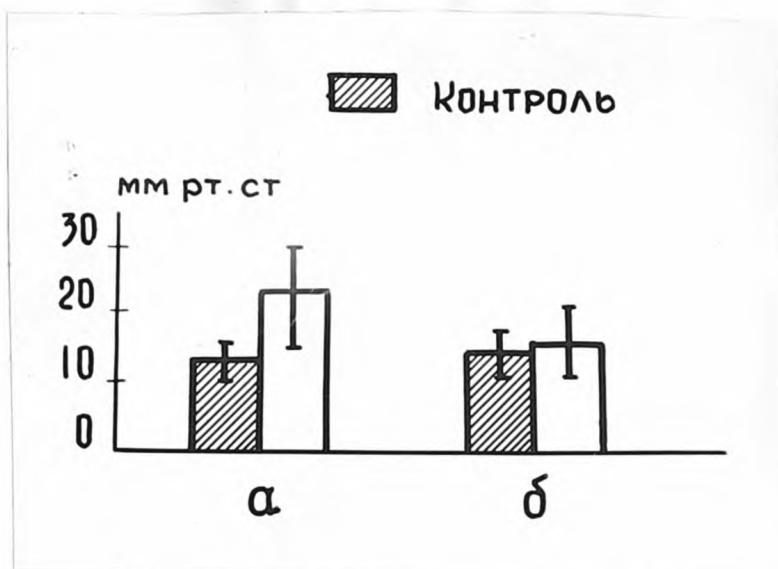


Рис. 49

Изменение порога боли у крыс через 15 минут после введения а) морфина в дозе 4 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг.

Следовательно, скополамин в дозе 0,01 мг/кг задерживал развитие анальгетического действия удвоенной пороговой дозы морфина, чем ухудшал действие анальгетика.

Через 30 минут, когда явления антагонизма, по-видимому, исчезали, пороги боли после введения морфина и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг повышались на одну и ту же величину (Рис. 50).

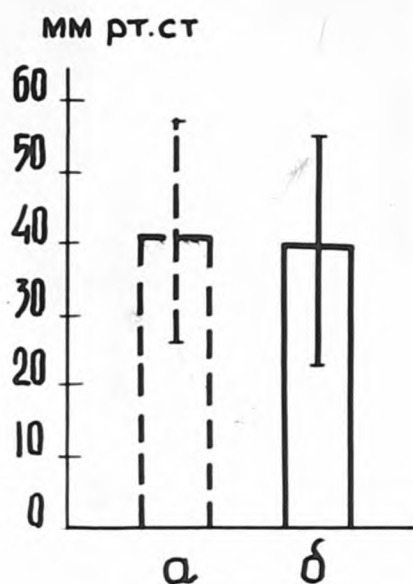


Рис. 50.

График эффектов анальгетической активности через 30 минут после введения а) морфина в дозе 4 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг.

В дальнейшем сила анальгезии 4 мг/кг морфина не изменялась от сочетания с дозой скополамина 0,01 мг/кг, как это видно из рисунка 48.

Время развития максимальной анальгезии после введения морфина в дозе 4 мг/кг колебалось между 30 и 90 минутами. Через 30 минут максимальная анальгезия наступала в шести опытах, а через 90 — в двух. После введения комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг через 30 минут максимальная анальгезия наступала в 5 опытах, а через 120 минут — в одном. В среднем после введения морфина максимальная анальгезия развивалась через $53,3(42,39*64,21) \pm 5,17$ минуты, а после введения комбинации препаратов через $56,6(43,18*70,02) \pm 6,36$ минуты.

Введение 4 мг/кг морфина в 14 опытах из 19 приводило к повышению порога боли у крыс до 100 мм давления ртутного столба. После введения комбинации такая анальгезия получена в 11 из 18 опытов.

Время, в течение которого пороги боли находились на таком высоком уровне, колебалось от 30 до 135 минут после введения морфина и от 30 до 105 минут после введения комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг. Причем после введения морфина пороги боли повышались до 100 мм давления ртутного столба на 30 минут в четырех опытах, один из них приводим для примера (Рис. 51).

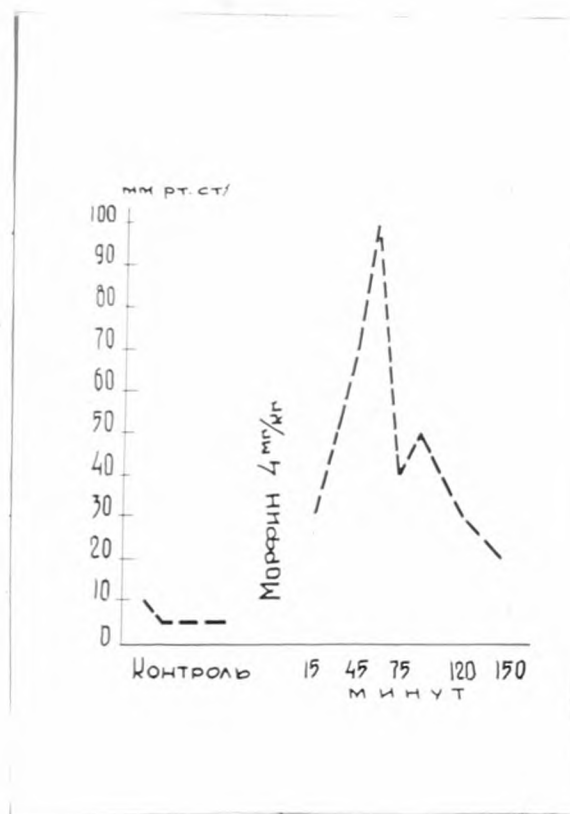


Рис. 51.

Из рисунка видно, что обезболивающее действие морфина появилось через 15 минут после введения, постепенно усиливаясь, достигло максимума (100 мм давления ртутного столба) через 60 минут и сейчас же снижалось. Общая продолжительность анальгезии в данном опыте была более 150 минут, т.к. к концу опыта пороги боли еще не достигли исходных данных.

С наибольшим временем пребывания порогов боли в пределах 100 мм давления ртутного столба после введения морфина наблюдалось два случая, один из них иллюстрирует рисунок 52.

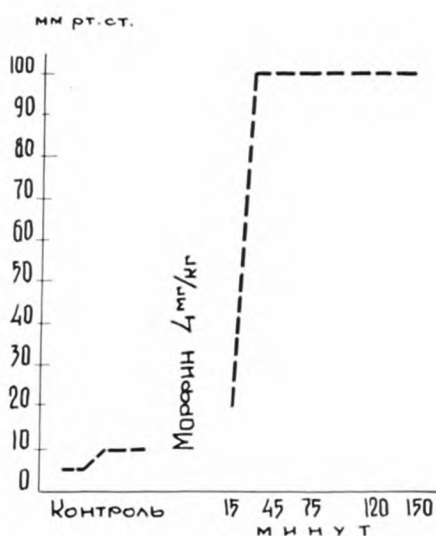


Рис. 52.

Из рисунка видно, что через 15 минут порог боли повышался на 10 мм давления ртутного столба, через 30 минут достиг предельной величины (100 мм давления ртутного столба) и на этом уровне удерживался до конца опыта. Следовательно, общая продолжительность анальгезии в этом опыте была более 150 минут, а пребывание порога боли в пределах 100 мм давления рт. столба — в течение 135 минут. После введения смеси препаратов с наименьшим временем пребывания порога боли в пределах 100 мм давления ртутного столба (30 минут) было два опыта, один из них представлен на рисунке 53.

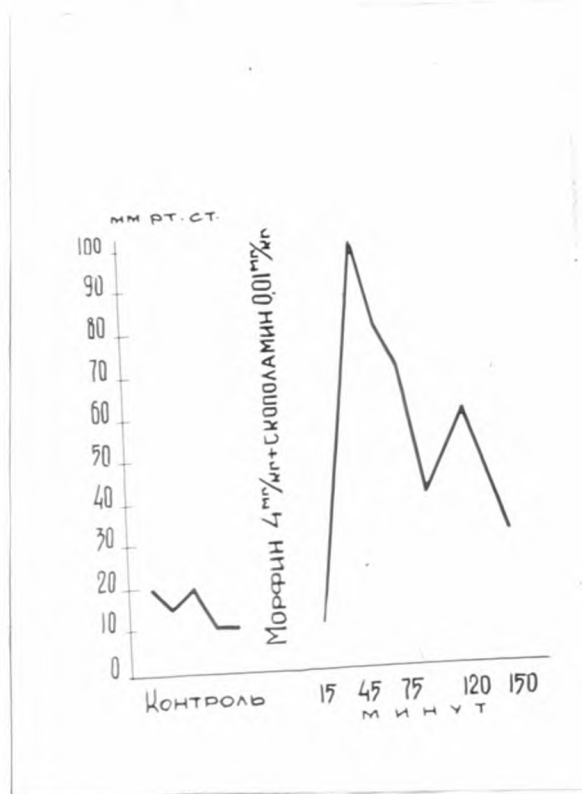


Рис. 53.

Как видно из рисунка, через 15 минут после введения препаратов порог боли был таким же, что и в контроле. Через 30 минут он повышался до 50 мм давления ртутного столба, а через 45 достиг максимума (100 мм давления рт. столба) и сразу же начал постепенно снижаться, не достигая, однако, исходных данных к концу исследования.

Следующий рисунок 54 отражает наибольшую продолжительность времени (105 минут), в течение которого пороги боли у крыс удерживались на уровне 100 мм давления рт. столба.

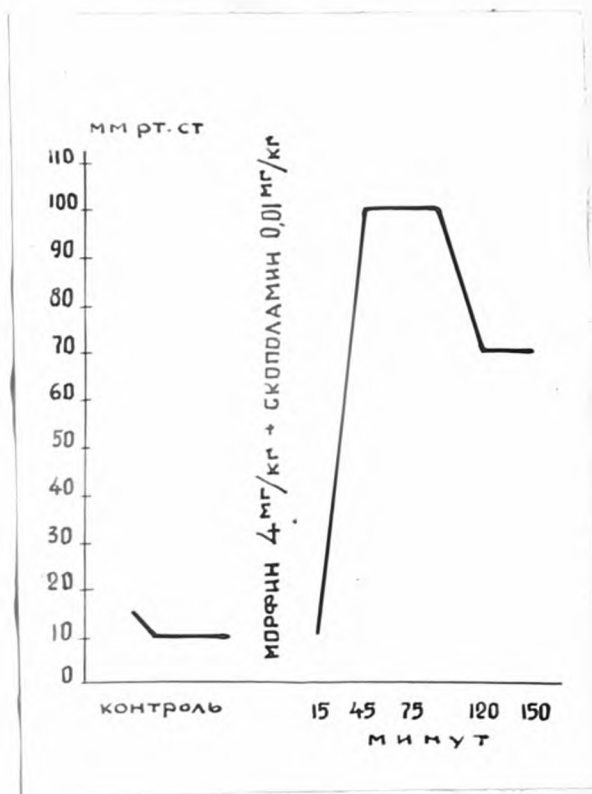


Рис. 54.

Также, как и в предыдущем опыте порог боли через 15 минут после введения препаратов не изменялся. Он начал повышаться

через 30 минут, а через 45 - достиг 100 мм давления рт.столба и на этом уровне удерживался в течение 105 минут. К концу исследования порог боли находился значительно выше исходных данных.

В среднем различия в продолжительности максимальной анальгезии после введения одного морфина и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг не отмечено, т.к. она после введения одного морфина длилась $66,42(45-87,83) \pm 9,91$ минуты, а после введения комбинации - $61,36(44,17-78,55) \pm 7,71$ минуты.

В среднем к концу исследования пороги боли после введения препаратов не достигли исходных данных, а анальгетические эффекты одного морфина и комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг существенно не отличались друг от друга (Рис.55).

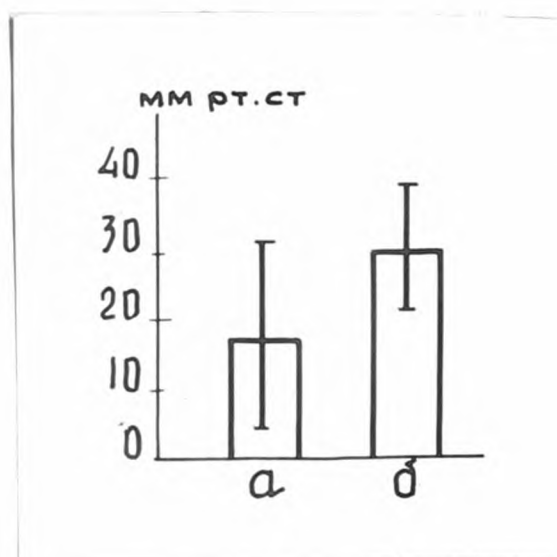


Рис. 55

График эффектов анальгетической активности через 150 минут после введения а) морфина в дозе 4 мг/кг, б) комбинации морфин+скополамин 0,01 мг/кг.

Следовательно, скополамин в дозе 0,01 мг/кг снижал анальгетическое действие 4 мг/кг морфина в первые 15 минут действия препаратов.

Сравнивая изложенные данные о действии 4 мг/кг морфина с действием морфина в дозе 2 мг/кг, можно отметить, что с увеличением дозы морфина в два раза увеличивается постоянство действия морфина с 85 до 95%, усиливается и удлиняется анальгетический эффект примерно в два раза, т.к. анальгетический эффект после введения 2 мг/кг морфина равен $37(25^{\circ}49)\bar{7}6,26$ мм давления рт. столба, а после введения 4 мг/кг морфина — $74(62^{\circ}86)\bar{7}6,16$ мм давления ртутного столба; анальгезия после введения пороговой дозы морфина длилась $95(77,55^{\circ}112,45)\bar{7}8,23$ минуты, а после введения удвоенной пороговой дозы она продолжалась более 150 минут, т.к. к этому времени пороги боли у крыс статистически значимо превышали исходные данные.

Время же наступления максимальной анальгезии с повышением дозы морфина существенно не изменялось, т.к. после введения морфина в дозе 2 мг/кг максимальная анальгезия наступала через $46,7(31,67^{\circ}61,73)\bar{7}7,09$ минуты, а после введения морфина в дозе 4 мг/кг — через $53,3(42,39^{\circ}64,21)\bar{7}5,17$ минуты (рис. 56)

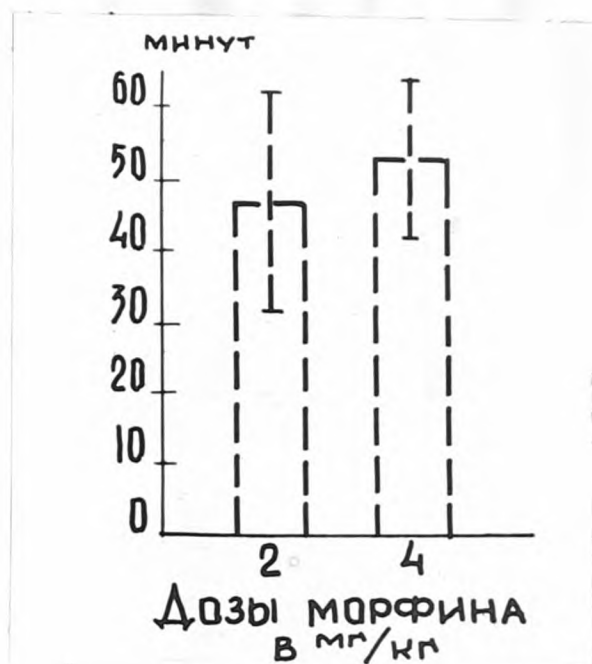


Рис. 56

Время развития максимальной аналгезии после введения морфина

Анализируя действие скополамина в зависимости от дозы морфина, можно сказать, что с увеличением дозы морфина до 4 мг/кг снижалось возбуждение у крыс, вызываемое введением скополамина, а также уменьшались и явления антагонизма, т.к. последний после введения 2 мг/кг морфина наблюдался от доз скополамина 0,01 мг/кг, 0,1 и 0,5 мг/кг, а после введения морфина в дозе 4 мг/кг он обнаружен только от доз скополамина 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг и только в самом начале аналгетического действия этой дозы морфина.

Скополамин в дозе 1 мг/кг не изменял аналгетического действия морфина. Дозы скополамина 5 и 10 мг/кг ускоряли наступление аналгетического действия пороговой дозы морфина. При сочетании удвоенной пороговой дозы морфина с большими

дозами скополамина явлений синергизма не отмечено, однако в литературе нам встретилась работа J. Knoll и E. Koplov¹¹ (1951), которые в эксперименте на мышах с помощью контактной термометодики установили повышение болеутоляющего действия морфина в дозах от 1 до 5 мг/кг при сочетании со скополамином в дозе 5 мг/кг.

На увеличение анальгетической активности морфина и промедола при сочетании с новыми холинолитиками указывала в своей работе и С.С.Либерман, 1962. Причем автор подчеркнула, что это увеличение анальгетической активности наиболее выражено при сочетании с препаратами, обладающими большим центральным М-холинолитическим действием.

Полученные нами от сочетания со скополамином изменения анальгетической активности морфина можно объяснить общей биологической закономерностью, установленной В.М.Карасиком еще в 1945 году. В основе этой закономерности лежат взаимоотношения между агентами, участвующими в реакции с одной и той же биохимической структурой и конкурирующими за реакцию с этой структурой, в результате большие концентрации одного из конкурентов подавляют рецепцию другого, меньшие концентрации способствуют ей.

Для разбора указанной биологической закономерности остановимся на изложении современных представлений о процессах, протекающих в холинэргических структурах.

Согласно мембранной теории, которая в настоящее время признается большинством исследователей, цикл возбуждения включает в себя 3 стадии: а) состояние исходной статической поляризации клеточной оболочки; б) деполяризацию ее во время

возбуждения (холинацетилазный компонент по В.М.Карасику, 1947); (холинорецептивный компонент, холинорецептивная субстанция) и в) восстановление исходного заряда мембраны и раздражимости клетки (холинэстеразный компонент по В.М.Карасику, 1947).

Первое звено цикла — состояние физиологического покоя клетки обеспечивается равновесием положительно заряженных ионов калия, натрия и отрицательно заряженных ионов хлора, причем мембрана имеет отрицательный заряд с внутренней стороны и положительный — с наружной. Такое соотношение ионов объясняется не только свойствами мембраны, но и основными метаболическими процессами, протекающими в нервном элементе.

Таким образом, расположение ионов, необходимое для поддержания исходной поляризации нервного элемента (состояние покоя клетки), рассматривается не как механический результат полупроницаемости мембраны, а как результат напряженной деятельности протоплазмы, активно поддерживающей соответствующий градиент в концентрациях ионов калия, натрия и хлора.

В основе второго звена цикла — деполяризации — лежит раздражающий агент, под действием которого происходит освобождение ацетилхолина из неактивного состояния. Это освобождение ацетилхолина из его комплекса с холинацетилазой происходит с освобождением энергии, образуемой главным образом при аэробном расщеплении глюкозы и при участии витамина В₁ (тиамина) (С.М.Трегубов, 1957; Б.И.Збарский и соавторами 1960).

Освобождающийся ацетилхолин, взаимодействуя с липопротеиновым комплексом мембраны (специфический рецептор), изменяет ее проницаемость таким образом, что анионы выходят на наружную

поверхность оболочки, и тогда данный участок становится отрицательно заряженным по отношению ко всей остальной поверхности нервного элемента, имеющей положительный заряд. В результате возникает разность потенциалов и деполяризация, а за ней и распространяющееся возбуждение.

Для восстановления нервного элемента (реполяризации) необходимы также соответствующий метаболический процесс, в котором деятельное участие принимает как заряженный энергией фосфор, так и энзим-холинэстераза, расщепляющая ацетилхолин. Впоследствии медиатор ресинтезируется. Все процессы третьего звена идут с затратой энергии, которая черпается из макро-энергических фосфорных соединений (АТФ, креатинфосфат). (Д.Экклс, 1959; И.С.Моров, 1959; В.М.Виноградов и П.К.Дьяченко, 1961 и др.).

Одной из наиболее существенных закономерностей, устанавливаемых при изучении химических реакций, является общность поведения веществ сходного строения (В.М.Карасик, 1945).

Известно, что холинорецептивная субстанция может присоединять (рецепировать) не только ацетилхолин, но и другие вещества сходного химического строения и поведения. Согласно представлениям В.М.Карасика (1945, 1946, 1947), взаимоотношения между естественным ацетилхолином (нотопантоном) и фармакологическим агентом, сходным с ним по химической структуре и поведению (гетеротопантом), носят характер конкурентных отношений, и в зависимости от концентрации фармакологические агенты (гетеротопаны) могут не только нарушать связь холинорецептивной субстанции с естественным ацетилхолином (нотопантоном), но и способствовать соединению (рецепции) ацетилхолина.

Интимный механизм действия большинства холинолитиков состоит в конкуренции их с ацетилхолином за овладение теми биохимическими системами, которые приспособлены реагировать с медиатором.

Обладая некоторым структурным сходством с ацетилхолином, холинолитик занимает его место на поверхности клетки, контактирующей с нервным окончанием. Таким образом, медиатор вытесняется из реакции, и передача нервных импульсов в синапсе нарушается (В.М.Виноградов, П.К.Дьяченко, 1961, стр.249).

Исходя из вышеизложенного, в фармакологических реакциях холинэргических структур можно различать 3 основных варианта действия, характеризующихся: 1. Повышением реактивности холинорецептивной субстанции к ацетилхолину (холиносенсибилизирующий эффект); 2. Понижением реактивности холинорецептивной субстанции к ацетилхолину (холинолитический эффект); 3. Восстановлением реактивности холинорецептивной субстанции (холиномиметический эффект).

В.М.Карасик обращал особое внимание на то, что холинэргические структуры различно относятся к отдельным фармакологическим агентам (гетерогаптонам, метаболитам), и поэтому не следует ожидать однотипности в их реакциях. Также в результате большого разнообразия холинэргических структур, особенно в центральной нервной системе, один и тот же фармакологический агент (гетерогаптон, антиметаболит) может вызывать различные эффекты. Причем одно вещество может реагировать одновременно не с одним, а с несколькими рецепторами (Н.В.Лазарев, т.1, 1961, стр.30).

Воздействуя на любой метаболический процесс, протекающий в холинэргических структурах, можно получить, в конечном итоге, один и тот же результат — прекращение возбуждения и блокаду функции, а следовательно, и разнообразие механизмов блокирующего действия на нервный процесс различных препаратов.

Работы А.М.Русанова (1948, 1949); П.Е.Дябловой (1947, 1958); J. Sakai (1957); J. Fujii (1957) и других подтвердили установленную В.М.Карасиком биологическую закономерность.

Так, например, А.М.Русанов, изучая влияние атропина, скополамина и других веществ на стрихнинные отравления, показал, что малые дозы атропина, равно и скополамина, способствуют гибели мышей и белых крыс от стрихнина в большей степени, чем в контрольной группе, не подвергавшейся атропинизации, а большие дозы этих препаратов препятствуют гибели животных. Автор в своих работах приводит литературные данные, указывающие на то, что малые дозы атропина, могут усилить холиномиметический эффект ацетилхолина и типичных холиномиметических агентов ареколина и пилокарпина.

Таким образом, атропин и скополамин, для которых характерен холинолитический эффект, в известных условиях опыта могут вести к "парадоксальному" холиносенсибилизирующему эффекту. (А.М.Русанов, 1949).

Механизм такой сенсibilизации заключается, по предположению А.М.Русанова, в том, что малые дозы атропина, а следовательно, и скополамина, повышают рецепторные свойства и реактивность холинэргических структур по отношению к другим гетерогантонам этих структур, в данном случае к стрихнину, действие которого,

как полагают, связано с влиянием на процессы холинэргического возбуждения в центральной нервной системе.

Также J. Sakai (1957) и J. Fujii (1957) на изолированной тонкой кишке морской свинки и кролика с помощью кривой концентрация-действие показали, что атропин, скополамин и другие вещества этой группы обладают конкурентной формой антагонизма к ацетилхолину.

Отсюда следует, что малые дозы холинолитических препаратов (атропин, скополамин) повышают рецептивные свойства и реактивность холинэргических структур к естественному ацетилхолину (Помогатону). Большие же дозы холинолитиков подавляют рецепцию.

Из доступной нам литературы известно, что морфин способен угнетать обмен веществ (Е.Майер-Мей, 1948), снижать нормальные процессы утилизации глюкозы в центральной нервной системе (Г.Е.Батрак с соавторами, 1958) и активность фермента гисти-дин-декарбоксилазы в гипоталамусе крупного рогатого скота (Haito, Kuriaki, 1958).

Особое значение за последнее время придается действию наркотиков на процесс окислительного фосфорилирования, т.к. разобщение этого процесса приводит к нарушению синтеза макроэргических соединений, а следовательно, и к снижению образования ацетилхолина клетками мозга. Причем этот феномен предупреждается добавлением в среду аденозинтрифосфата (Э.Б.Арушанян, 1961; В.М.Виноградов, и П.К.Дьяченко, 1961, стр.45).

Так W. Schaumann (1956, 1958) нашел, что морфин снижал количество выделенного изолированной эзеринизированной тонкой кишкой морской свинки ацетилхолина на 40-60%. Исходя из этого,

автор сделал вывод, что, по-видимому, морфин действует на окончания постганглионарных нервных волокон, уменьшая выделение ацетилхолина. Он в своей работе делает ссылку на опыты Eaton'a, который также наблюдал снижение образования ацетилхолина морфином при раздражении тонкой кишки электрическим током.

Снижение содержания ацетилхолина в головном мозгу животных (собаки, кролики, мыши) в результате нарушения у них углеводного обмена после введения морфина отмечали В.Ф.Дунаева с соавторами (1959).

R. Morris (1961) также наблюдал под влиянием морфина и леваллорфана снижение образования ацетилхолина *in vitro* препаратом сухого мозга крысы, содержащим холинацетилазу.

Принимая во внимание изложенные в этой части работы данные, можно предположить, что явления антагонизма морфина со скополамином связаны с конкурентными отношениями, в результате которых изменяется анальгетическая активность морфина.

2. Влияние скополамина на анальгетическую активность промедола

Предварительно в опытах на белых крысах методикой механического раздражения нами изучалась анальгетическая активность одного промедола в пороговой (1 мг/кг) и удвоенной пороговой (2 мг/кг) дозах, а также его комбинации со скополамином, для чего было взято 4 дозы скополамина (0,01 мг/кг, 0,1, 1 и 10 мг/кг). Всего в этой серии проведено 200 опытов (по 20 опытов на каждую комбинацию).

Порядок проведения опытов и пути введения лекарственных веществ были такими же, что и при комбинации морфин+скополамин.

а) Влияние скополамина на анальгетическую активность пороговой дозы промедола

Прежде всего отметим, что промедол в пороговой дозе (1 мг/кг) — так же, как и морфин, не снимал возбуждения у крыс, возникающего после введения скополамина.

Что касается постоянства действия пороговой дозы промедола, то она была 100%, т.е. во всех опытах пороги боли повышались по сравнению с контролем (Табл.12)

Таблица 12.

Постоянство действия

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Количество опытов	Положит. случаи	Отрицательные случаи
Промедол I	20	20	—
Промедол+скополамин 0,01	20	20	—
Промедол+скополамин 0,1	19	19	—
Промедол+скополамин I	20	19	I
Промедол+скополамин 10	20	19	I

Скополамин не изменял существенно постоянства действия промедола.

Обезболивающее действие промедола и комбинации промедол+скополамин наступало в первые 15 минут после введения (Рис.57 и табл. 13).

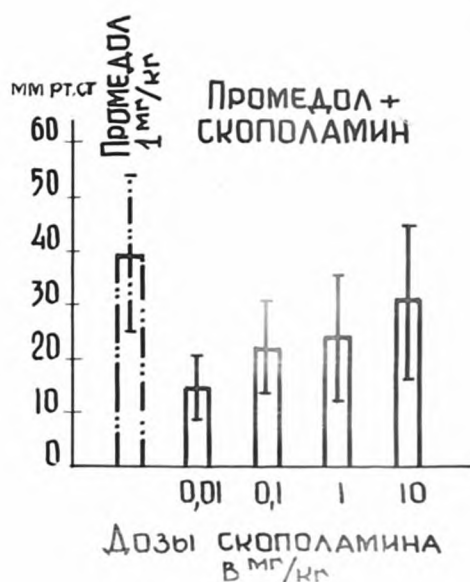


Рис. 57.

График эффектов анальгетической активности промедола и комбинаций промедол+скополамин через 15 минут после введения.

Из рисунка и таблицы видно, что один промедол в пороговой дозе через 15 минут после введения повышал порог боли у крыс на $39,5(24,98-54,02) \pm 7,41$ мм давления ртутного столба. Скополамин в дозах 0,01 и 0,1 мг/кг также повышал порог боли у крыс по сравнению с контролем на $15,45(9,47-21,43) \pm 3,05$ и $22(13,28-30,72) \pm 4,45$ мм давления ртутного столба. При сравнении анальгетических эффектов, полученных через 15 минут после введения одного промедола и комбинации промедол+скополамин 0,01 и 0,1 мг/кг, можно видеть, что разница в эффектах была статистически значимой.

Таблица 13.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм давления рт.столба	Пороги боли через 15 мин. после введения препарата - тов в мм давления рт. столба	Анальгетический эффект в мм давления рт. столба
Промедол I	16(13,76+18,24)±1,07	55,5(40,16+70,84)±7,34	39,5(24,98+54,02)±7,41
Промедол+скопол. 0,01	14,3(12,04+16,56)±1,08	29,75(23,77+35,75)±2,86	15,45(9,47+21,43)±3,05
Промедол+скопол. 0,1	13(11,53+14,47)±0,7	35(25,76+44,24)±4,4	22(13,28+30,72)±4,45
Промедол+скопол. I	13,5(11,54+15,46)±0,94	37,5(24,84+50,16)±6,06	24(12+36)±6,12
Промедол+скопол. 10	12,45(10,15+14,75)±1,1	43,5(29,04+57,96)±6,92	31(17,28+44,72)±7

Таблица 13.

Следовательно, скополамин в этих дозах снижал обезболивающее действие пороговой дозы промедола в первые 15 минут после введения.

Дозы скополамина 1 и 10 мг/кг к этому времени снижали анальгетический эффект промедола статистически не значимо.

Максимальное анальгетическое действие промедола и его комбинаций со скополамином представлено на рисунке 58 и табл. 14.

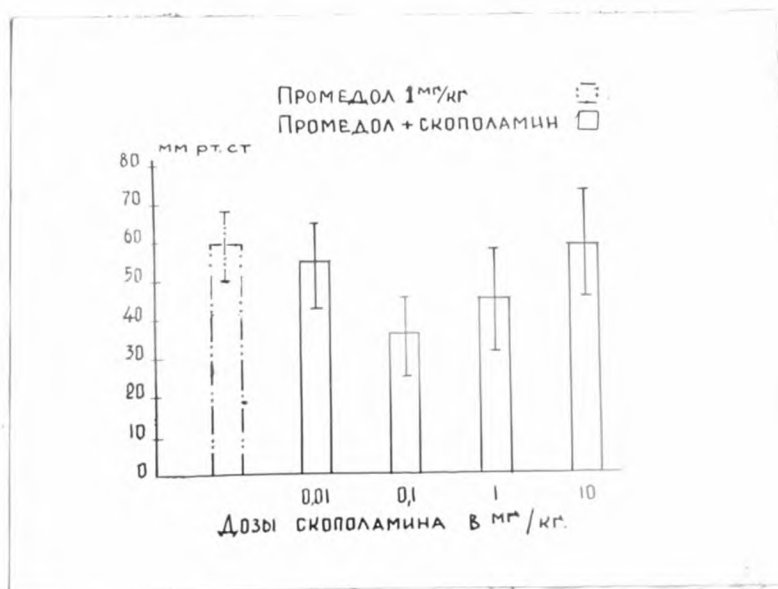


Рис. 58

График эффектов анальгетической активности промедола (1 мг/кг) и комбинаций промедол+скополамин у белых крыс.

Из рисунка и таблицы видно, что большинство доз скополамина не изменяли существенно анальгетической активности пороговой дозы промедола. Исключение составляла только доза скополамина 0,1 мг/кг, которая статистически достоверно снижала анальгетическую активность промедола.

Таблица 14.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм дав- ления рт. столба	Максимальное повышение порога боли в мм дав- ления рт. столба	Анальгетический эффект в мм давления рт. столба
Промедол I	16(13,76÷18,24)±1,07	75(65,2÷84,8)±4,69	59(49,59÷68,41)±4,8
Промедол+скопол. 0,01	14,3(12,04÷16,56)±1,08	69(56,88÷81,12)±5,8	55(43,44÷66,56)±5,9
Промедол+скопол. 0,1	13(11,53÷14,47)±0,7	48,94(37,71÷60,29)±5,38	35,54(24,96÷46,2)±5,4
Промедол+скопол. I	13,5(11,54÷15,46)±0,94	58(44,31÷71,69)±6,55	44,5(31,6÷57,4)±6,58
Промедол+скопол. 10	12,45(10,15÷14,75)±1,1	70,75(56,33÷85,17)±6,9	58,3(44,62÷71,98)±6,98

По ^{наименее} данным введение I мг/кг промедола в 6 опытах повышало пороги боли у крыс до 100 мм давления ртутного столба, а время, в течение которого пороги боли удерживались в этих пределах было равно в среднем 47,5 минутам (Табл.15).

Таблица 15.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Количество опытов, в которых порог боли у крыс достигал 100 мм давления ртутного столба	Время в минутах, в течение которого пороги боли у крыс были равны 100 мм давления ртутного столба
Промедол I	6	47,5
Промедол+скополамин 0,01	6	51,6
Промедол+скополамин 0,1	2	37,5
Промедол+скополамин I	3	55
Промедол+скополамин 10	8	35,6

Комбинации промедол+скополамин также повышали порог боли у крыс до 100 мм давления ртутного столба. Наименьшее количество опытов с такой анальгезией наблюдалось после введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг, а наибольшее — после введения смеси промедол+скополамин 10 мг/кг.

Время развития максимальной анальгезии после введения промедола I мг/кг наступало через 32,25(24,98-39,52)±3,48 минуты (Рис. 59 и табл.16).

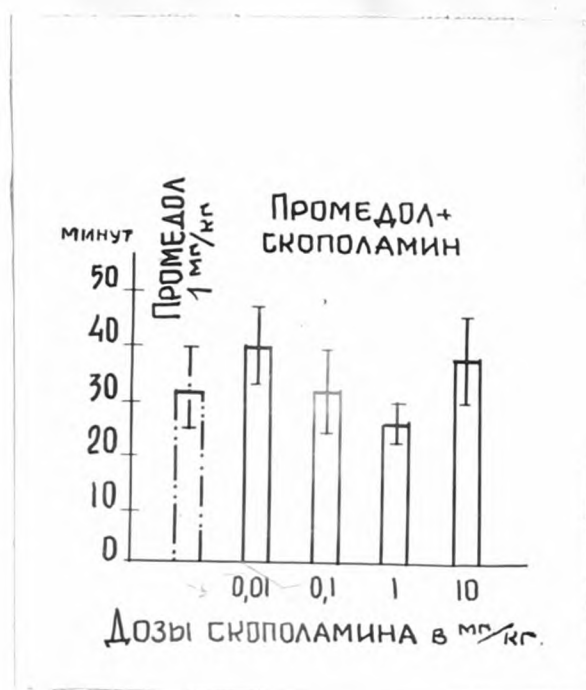


Рис. 59

Время развития максимальной аналгезии после введения препаратов

Таблица 16.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Время развития максимальной аналгезии в минутах
Промедол I	32,25(24,98÷39,52)±3,48
Промедол+скополамин 0,01	39,75(32,83÷46,67)±3,31
Промедол+скополамин 0,1	31,57(24,01÷39,13)±3,6
Промедол+скополамин 1	25,8(21,52÷30,08)±2,03
Промедол+скополамин 10	38,3(29,73÷46,87)±4,06

При комбинации промедола 1 мг/кг со скополамином время развития максимальной аналгезии существенно не изменялось.

Продолжительность анальгезии после введения одного промедола была равна $103(85+121) \pm 8,63$ минутам, а после введения большинства комбинаций препаратов она колебалась в пределах, близких к промедолу (Рис. 60 и табл. 17).

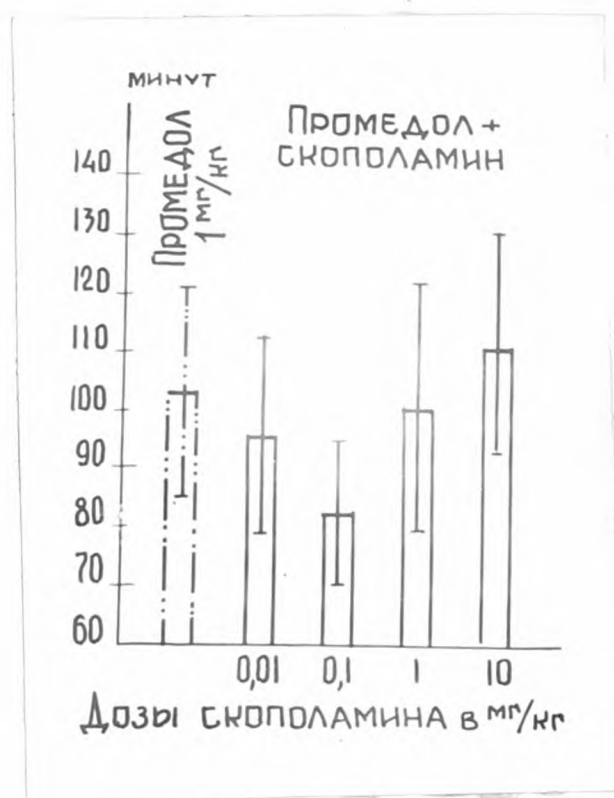


Рис. 60

Продолжительность анальгезии после введения препаратов

Таблица 17.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Продолжительность анальгезии в минутах
Промедол I	103(85+121) ±8,63
Промедол+скополамин 0,01	96(78,5+113,5)±8,93
Промедол+скополамин 0,1	82(70,37+93,63)±5,54
Промедол+скополамин 1	100,83(79,14+122,52)±10,82
Промедол+скополамин 10	111,66(92,65+130,67)±9,01

Исключение составляла комбинация промедол+скополамин 0,1 мг/кг, после введения которой продолжительность анальгезии была равна $82(70,37-93,63) \pm 5,54$ минутам. Разница в продолжительности анальгезии, вызванной промедолом и указанной комбинацией препаратов, должна рассматриваться, как статистически значимая, т.к. уровень вероятности (Р) "нулевой гипотезы" не превышал 0,05 ($t=2,04$, $f=38$, уровень вероятности расположен между 0,02 и 0,05).

Подробнее остановимся на сравнении действия промедола с теми комбинациями его со скополамином, которые изменяли действие анальгетика. Таковыми комбинациями оказались промедол+скополамин 0,01 и 0,1 мг/кг.

Как указывалось выше, обе названные комбинации снижали анальгетическое действие промедола через 15 минут после введения, т.к. анальгетический эффект указанных комбинаций к этому времени был статистически существенно ниже анальгетического эффекта одного промедола (Рис.61).

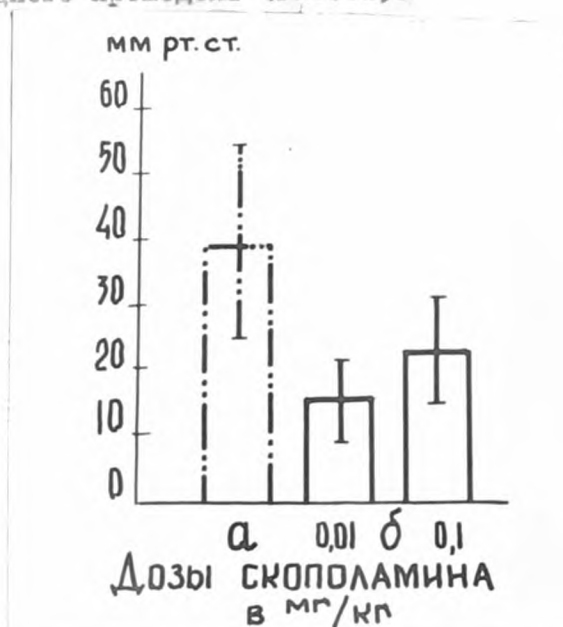


Рис. 61
График эффектов анальгетической активности через 15 мин. после введения а) промедола в дозе 1 мг/кг, б) комбинации промедол+скополамин.

С развитием действия промедола, через 30 минут после введения, явления антагонизма от дозы скополамина 0,01 мг/кг исчезали, что отчетливо видно из прилагаемого графика (Рис.62)

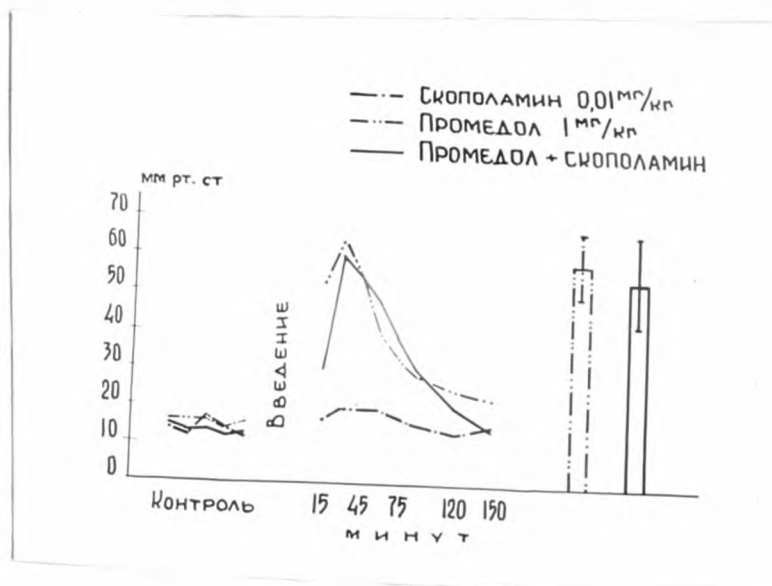


Рис.62

Изменение порога боли у крыс в динамике после введения препаратов (средние данные)

В дальнейшем сила анальгетического действия комбинации промедол+скополамин 0,01 мг/кг почти не отличалась от действия одного промедола, т.к. и после введения одного промедола и после введения комбинации наблюдалось 6 опытов, в которых пороги боли достигали 100 мм давления ртутного столба и время пребывания порогов боли на этом уровне оказалось близким (Табл.15). Также доза скополамина 0,01 мг/кг существенно не изменяла время развития и продолжительность анальгезии промедола в дозе 1 мг/кг.

Таким образом, доза скополамина 0,01 мг/кг снижала обезболивающее действие 1 мг/кг промедола в первые 15 минут действия анальгетика и не изменяла его в последующем.

Доза же скополамина 0,1 мг/кг действовала антагонистически по отношению пороговой дозы промедола не только в первые 15 минут после введения, но и в дальнейшем статистически значительно снижала анальгетический эффект промедола, что отчетливо видно на рисунке 63.

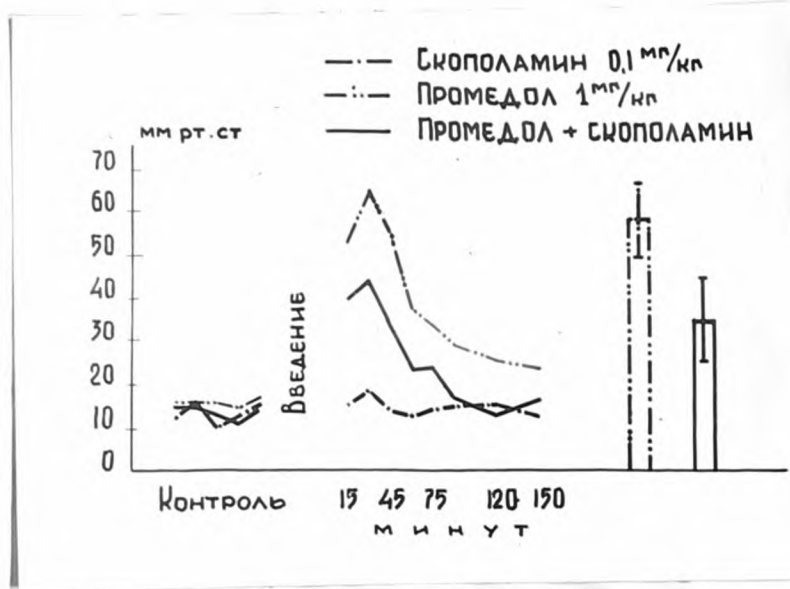


Рис. 63

Изменение порога боли у крыс в динамике после введения препаратов (средние данные)

После введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг только в двух опытах наблюдалось повышение порога боли у крыс до 100 мм давления ртутного столба на 30 и 45 минут. После введения промедола подобный эффект наблюдался в 6 опытах.

Время наступления максимальной анальгезии скополамином в дозе 0,1 мг/кг изменял не существенно, а продолжительность анальгезии укорачивал статистически достоверно (Рис.64)

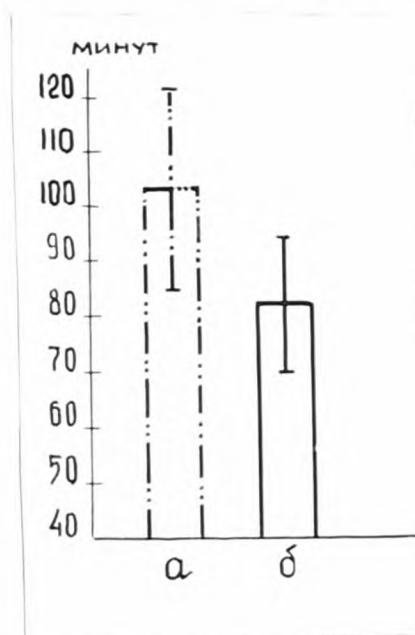


Рис. 64

Продолжительность анальгезии после введения
а) промедола в дозе 1 мг/кг, б) комбинации промедол+
скополамин 0,1 мг/кг

После введения 1 мг/кг промедола продолжительность анальгезии колебалась от 30 до 150 минут.

Примером наиболее короткого и слабого действия промедола в дозе 1 мг/кг может служить следующий опыт (Рис.65)

Из данного рисунка видно, что промедол в указанной дозе через 15 минут после введения не изменял порог боли. Последний повышался до 45 мм давления ртутного столба только через 30 минут и сразу же снижался до исходных величин. Таким образом, в этом случае анальгезия продолжалась всего 30 минут, а порог боли от исходных данных поднялся на 25 мм давления ртутного столба.

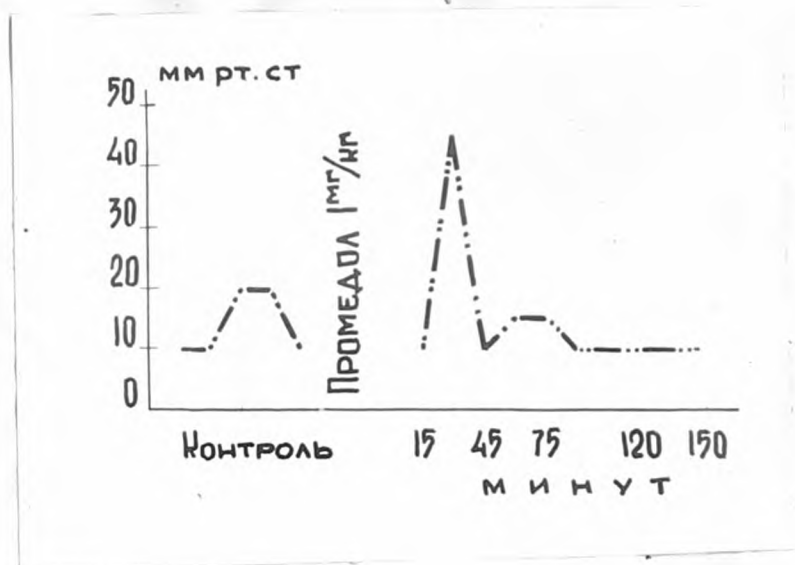


Рис.65

Наиболее продолжительное и эффективное анальгетическое действие 1 мг/кг промедола иллюстрирует следующий рисунок (Рис.66)

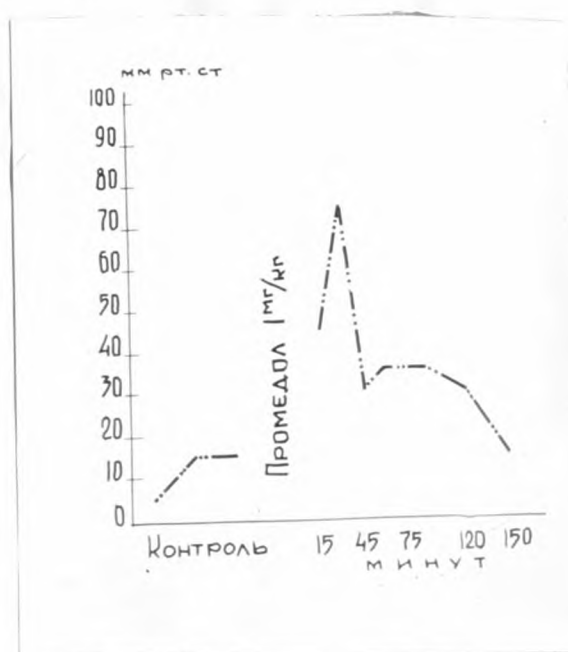


Рис.66

Из рисунка видно, что порог боли начал повышаться уже через 15 минут, через 30 достиг максимума, а через 45 минут снизился до 30 мм давления ртутного столба и удерживался на этом уровне до 120 минут.

После введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг продолжительность анальгезии колебалась от 45 до 120 минут.

Рисунок 67 отражает короткое и слабое действие, наблюдаемое после введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг.

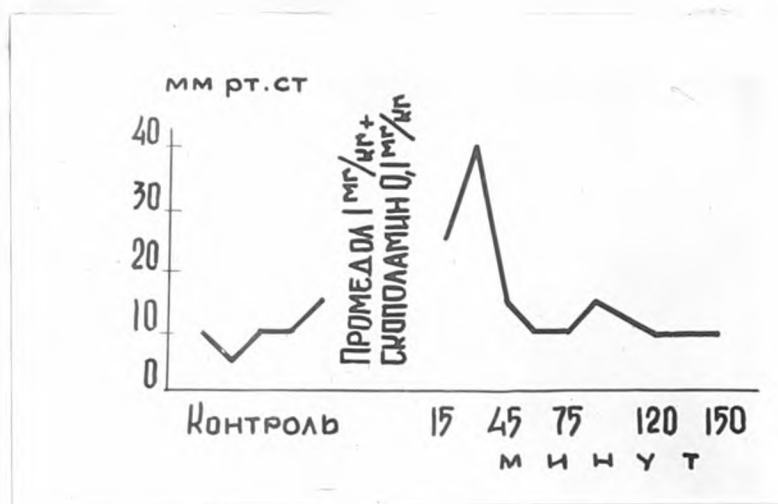


Рис. 67

Из рисунка видно, что действие комбинации появилось через 15 минут, через 30 достигло наибольшей для данного опыта величины — 40 мм давления ртутного столба — и сразу же началось — катся, достигая исходной величины через 60 минут.

Опыт с лучшим действием комбинации и продолжительностью анальгезии 120 минут приводим на рисунке 68.

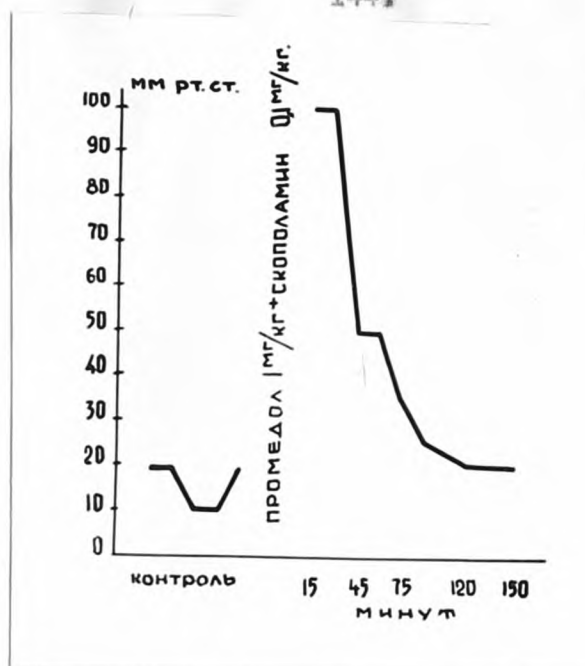


Рисунок 68

Из рисунка видно, что через 15 минут порог боли достиг 100 мм давления ртутного столба и удерживался на таком уровне до 45 минут, а затем постепенно снижался, достигая исходных величин через 120 минут.

Принимая во внимание изложенные данные, следует указать на то, что дозы скополамина 0,01 и 0,1 мг/кг являются антагонистическими по отношению обезболивающего действия пороговой дозы промедола. Причем скополамин в дозе 0,01 мг/кг вызывал антагонизм только в самом начале действия промедола (в первые 15 минут после введения). С развитием анальгетического действия промедола антагонизм от дозы скополамина 0,01 мг/кг исчезал.

Доза скополамина 0,1 мг/кг с развитием анальгетического действия промедола продолжала сохранять явления антагонизма, т.к. статистически значимо снижала обезболивающее действие пороговой дозы промедола и продолжительность анальгезии.

Скополамин в дозах I и 10 мг/кг не изменял анальгетического действия промедола в дозе I мг/кг.

б) Влияние скополамина на анальгетическую активность удвоенной пороговой дозы промедола

В данной серии опытов мы изучали влияние тех же четырех доз скополамина, что и при сочетании с пороговой дозой анальгетика.

Прежде всего отметим, что промедол в дозе 2 мг/кг снижал возбуждение у крыс, вызываемое скополамином.

Анальгетическое действие промедола и промедола со скополомином наблюдалось во всех проведенных опытах (100%).

Как один промедол, так и промедол в сочетании со скополамином начинали проявлять свое действие через 15 минут после введения (Рис. 69 и табл. 18).

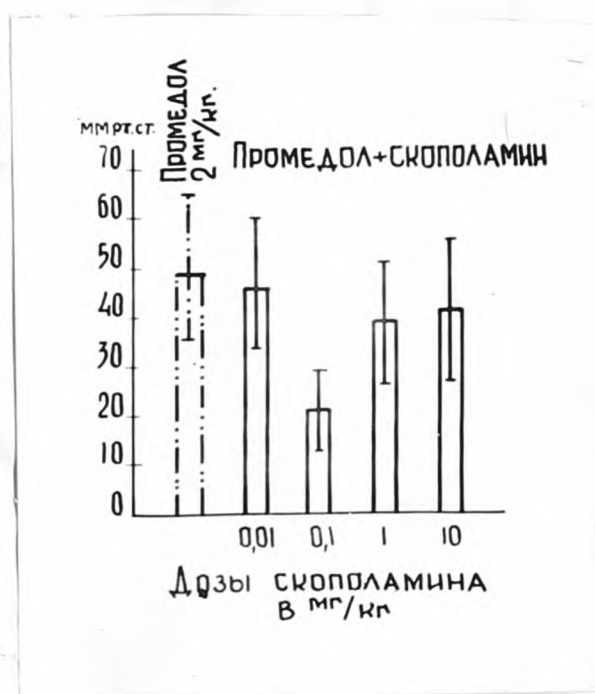


Рис. 69.

График эффектов анальгетической активности промедола и комбинации промедол+скополамин через 15 минут после введения.

Таблица 18.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм дав- ления рт. столба	Пороги боли через 15 ми- нут после введения пре- паратов в мм давления рт. столба	Анальгетический эф- фект в мм давления рт. столба
Промедол 2	13,8(10,6÷16,36)±1,37	63,2(48,05÷78,35)±7,25	49,4(34,94÷63,84)±7,37
Промедол+скопол. 0,01	13,5(11,31÷17,29)±1,43	60(45,5÷74,5)±6,94	46,5(32,6÷60,4)±7,09
Промедол+скопол. 0,1	10,8(9,19÷12,41)±0,77	31,5(22,53÷40,47)±4,29	20,7(12,17÷29,23)±4,35
Промедол+скопол. 1	16,2(11,66÷20,74)±2,17	54,75(41,88÷67,62)±6,6	38,55(25,75÷51,35)±6,53
Промедол+скопол. 10	14,3(11,31÷17,29)±1,43	55,75(40,45÷71,05)±7,32	41,45(27,12÷55,78)±7,31

Один промедол в дозе 2 мг/кг через 15 минут после введения вызывал анальгетический эффект, равный $49,4(34,94-63,84) \pm 7,37$ мм давления ртутного столба. Комбинация промедол+скополамин 0,01 мг/кг, 1 и 10 мг/кг не изменяли анальгетического эффекта промедола. Исключение составляла доза скополамина 0,1 мг/кг, которая статистически значимо снижала анальгетический эффект промедола в первые 15 минут действия анальгетика.

Статистическая обработка данных максимального повышения порогов боли, полученных от совместного введения скополамина с удвоенной пороговой дозой промедола в сравнении с действием одного промедола (2 мг/кг), представлена на рисунке 70 и табл. 19.

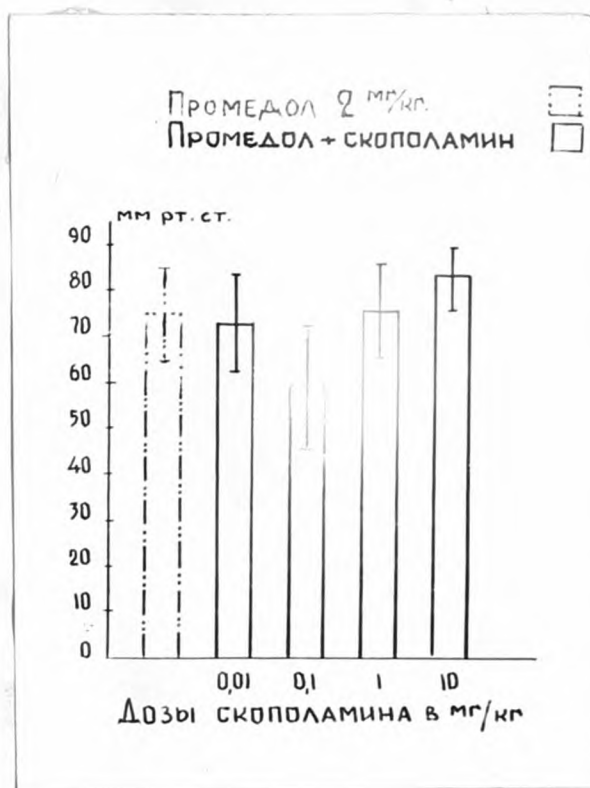


Рис. 70.

График эффектов анальгетической активности промедола (2 мг/кг) и комбинаций промедол+скополамин у белых крыс.

Таблица 19.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм давления рт. столба	Максимальное повышение порога боли в мм давления рт. столба	Анальгетический эффект в мм давления рт. столба
Промедол 2	13,8(10,6+16,36) ±1,37	88(78+98) ± 4,78	74,2(64,4+83,6)±4,9
Промедол+скопол. 0,01	13,5(11,31+17,29)±1,43	86(75,53+96,47)±5,01	72,5(62,33+82,67)±5,
Промедол+скопол. 0,1	10,8(9,19+12,41)±0,77	69,5(55,6+83,4)±6,65	58,7(45,59+71,81)±6,6
Промедол+скопол. 1	16,2(11,66+20,74)±2,17	91(82,31+99,69) ±4,16	75(65,81+84,19)±4,69
Промедол+скопол. 10	14,3(11,31+17,29)±1,43	96,5(91,25+101,75)±2,51	82,2(76,36+87,64)±2,8

Из графика видно, что один промедол в дозе 2 мг/кг повышал порог боли у крыс согласно средне-арифметическим данным на 74,2(64,4-83,6)-74,9 мм давления ртутного столба. Скополамин же в изучаемых дозах не изменял существенно силу анальгезии удвоенной пороговой дозы промедола.

После введения 2 мг/кг промедола и комбинации промедол+скополамин имели место опыты, в которых порог боли достигал 100 мм давления ртутного столба. Наименьшее количество опытов с такой анальгезией (7) встретилось после введения комбинации промедол +скополамин 0,1 мг/кг, что видно из таблицы 20.

Таблица 20.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Кол. опы-тов	Количество опытов, в которых порог боли у крыс достигал 100 мм давл.рт. столба	Время в минутах, в течение которого порог боли у крыс были равны 100 мм давления рт. столба
Промедол 2	20	12	43,75(35,17-52,33)-73,9
Промедол+скополамин 0,01	20	12	71,25(46,83-95,67)-111,1
Промедол+скопол.0,1	20	7	45(19,59-70,41)-10,37
Промедол+скопол.1	20	16	73(52,4-93,6)-79,67
Промедол+скопол.10	20	18	85,8(65,04-106,56)-79,84

Наибольшее количество опытов с подобной анальгезией (18) наблюдалось после введения комбинации промедол+скополамин 10 мг/кг.

Продолжительность пребывания порогов боли в пределах 100 мм давления ртутного столба после введения 2 мг/кг промедола колебалась от 30 до 60 минут и в среднем была равна 43,75(35,17-52,33)-73,9 минутам. Скополамин в дозах 0,01 мг/кг, 1 и 10 мг/кг

статистически значимо удлинял продолжительность пребывания порогов боли у крыс на уровне 100 мм давления ртутного столба. Скополамин же в дозе 0,1 мг/кг не изменял ее (Рис. 71 и табл. 20).

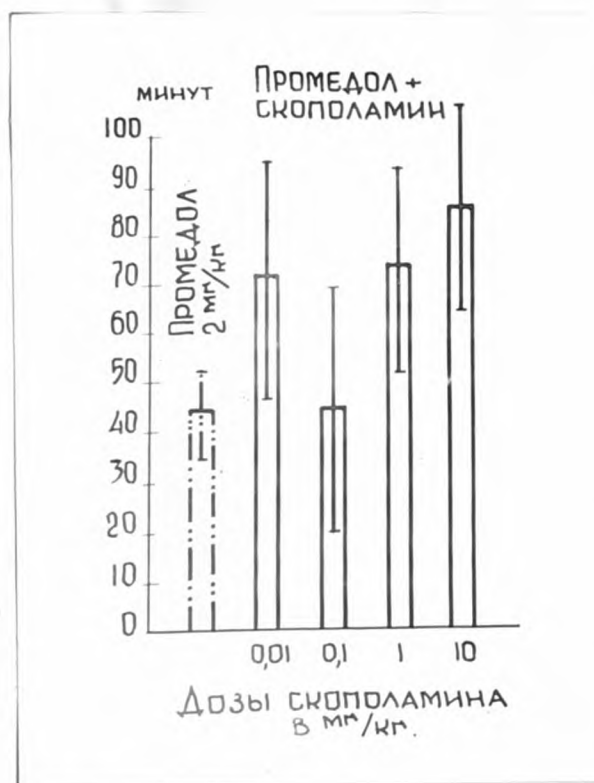


Рис. 71

Время пребывания порогов боли в пределах 100 мм давления ртутного столба после введения препаратов.

Время развития максимальной анальгезии после введения

2 мг/кг промедола наступало через 26,25(21,23-31,27)±2,4 минуты.

Скополамин не влиял на время развития максимальной анальгезии.

(Рис. 72 и табл. 21).

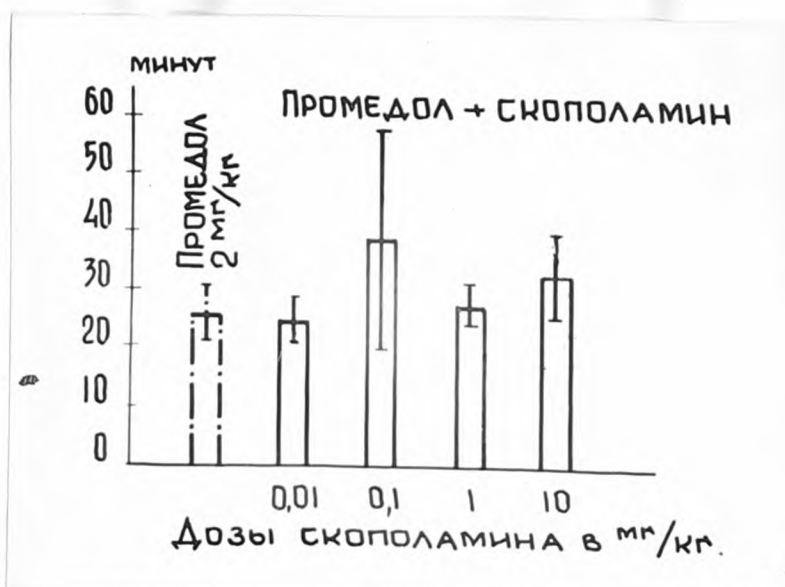


Рис. 72

Время развития максимальной аналгезии после введения препаратов.

Таблица 21.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Время развития максимальной аналгезии в минутах
Промедол 2	26,25(21,23*31,27)±2,4
Промедол+скополамин 0,01	25,5(21,76*29,24)±1,91
Промедол+скополамин 0,1	39(20,21*57,79)±8,99
Промедол+скополамин 1	27,75(24,32*31,18)±1,64
Промедол+скополамин 10	33(25,6*40,4)±3,54

Продолжительность аналгезии после введения 2 мг/кг промедола в среднем была равна 98,8(82,26*115,34)±8,44 минутам.

Большинство доз скополамина не изменяли ее (Рис.73 и табл.22).

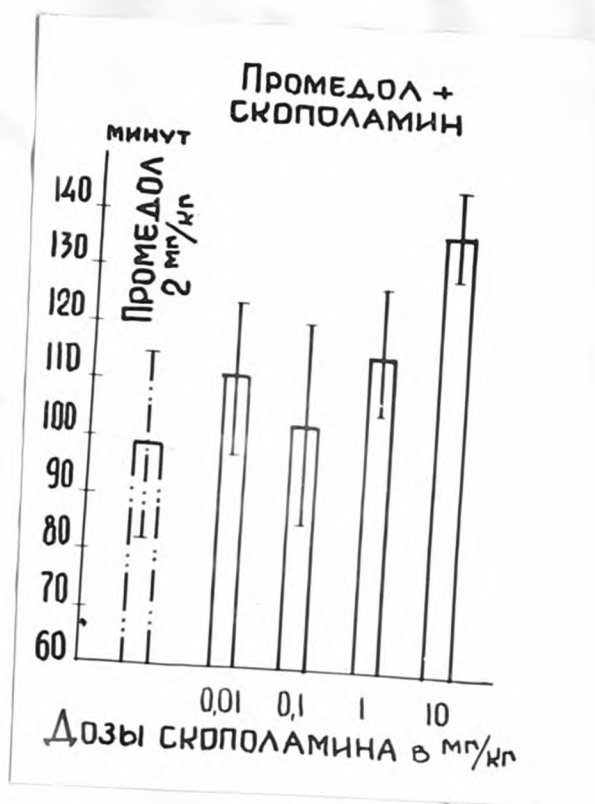


Рис. 73

Продолжительность анальгезии после введения препаратов.

Таблица 22.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Продолжительность анальгезии в минутах
Промедол 2	98,8(82,26-115,34)±8,44
Промедол+скополамин 0,01	111(98,25-123,75)±6,1
Промедол+скополамин 0,1	103,5(86,19-120,81)±8,28
Промедол+скополамин 1	116,25(104,67-127,83)±5,54
Промедол+скополамин 10	133(130,4-146,4)±4,02

Исключение составляла только доза скополамина 10 мг/кг. После введения комбинации промедол 2 мг/кг+скополамин 10 мг/кг продолжительность анальгезии была равна $138(130,4-146,4) \pm 4,02$ минутам и существенно отличалась от продолжительности анальгезии одного анальгетика.

К концу опыта (через 150 минут) промедол в дозе 2 мг/кг и большинство комбинаций промедол+скополамин не оказывали уже анальгетического действия. Только промедол в сочетании со скополамином 10 мг/кг продолжал удерживать порог боли у крыс выше исходных (Рис. 74 табл.23).

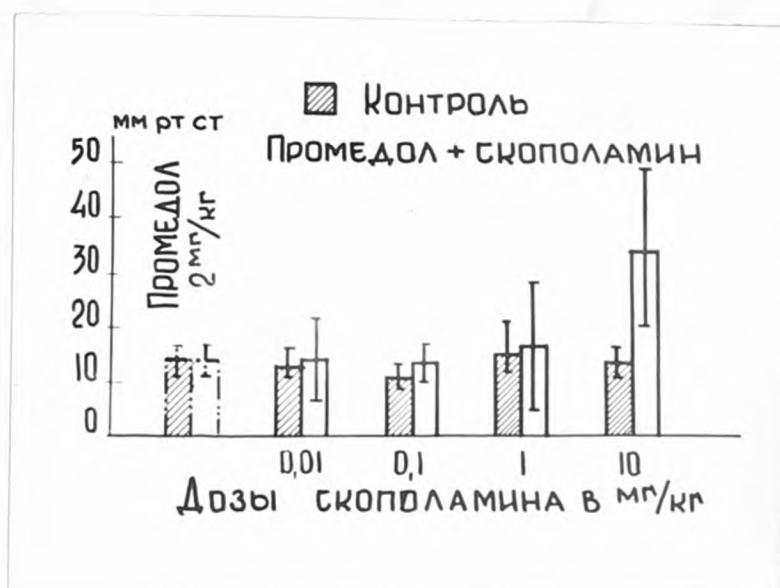


Рис. 74

Изменение порога боли у крыс через 150 минут после введения препаратов.

Таблица 23.

Наименование препаратов и дозы в мг/кг	Контрольные пороги болевой чувствительности в мм давления рт. столба	Пороги боли через 150 минут после введения препаратов в мм давления рт. столба
Промедол 2	13,8(10,6+16,36)±1,37	14,5(11,4+17,59)±1,48
Промедол+скопол. 0,01	13,5(11,3+17,29)±1,43	14,5(7,44+21,56)±3,38
Промедол+скопол. 0,1	10,8(9,19+12,41)±0,77	13(10,45+15,55)±1,22
Промедол+скопол. 1	16,2(11,66+20,74)±2,17	17(5,23+28,77)±5,63
Промедол+скопол. 10	14,3(11,3+17,29)±1,43	34,5(20,27+48,73)±6,81

Ввиду того, что при сочетании удвоенной пороговой дозы промедола со скополамином в дозах 0,1 мг/кг и 10 мг/кг отмечены наиболее существенные изменения в анальгетической активности 2 мг/кг промедола, в дальнейшем подробнее остановимся на описании указанных комбинаций.

Среднее изменение порогов боли у крыс в динамике после введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг представлено в рис. 75.

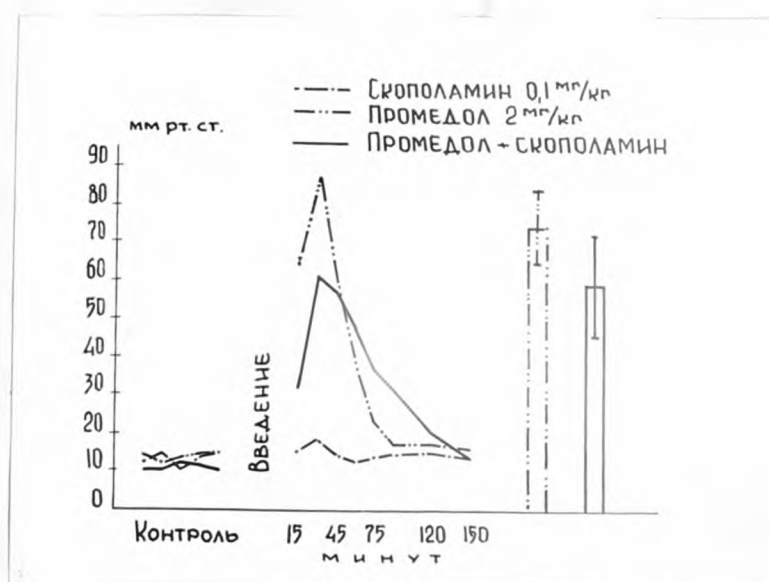


Рис. 75

Изменение порога боли у крыс после введения препаратов (средние данные).

Из рисунка видно, что скополамин в дозе 0,1 мг/кг не изменял порога болевой чувствительности у крыс. Один промедол в дозе 2 мг/кг и комбинация промедол+скополамин 0,1 мг/кг начинали оказывать обезболивающее действие через 15 минут, однако в полученном анальгетическом эффекте наблюдались существенные различия, а именно, скополамин в указанной дозе

в 2,5 раза снижал анальгетическое действие удвоенной пороговой дозы промедола в первые 15 минут действия препарата (Рис.76)

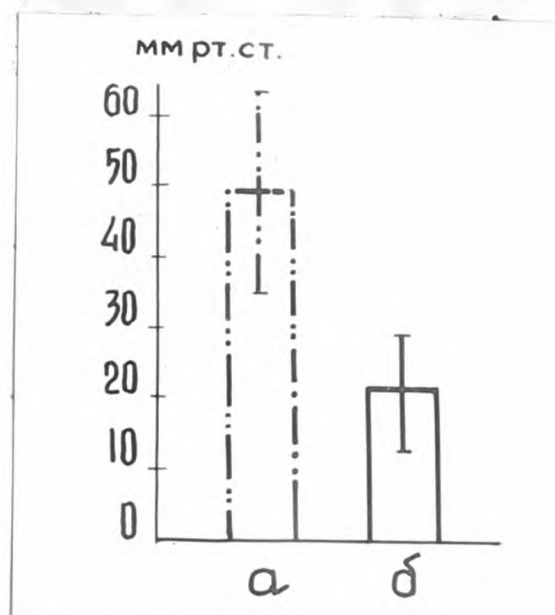


Рис. 76

График эффектов анальгетической активности через 15 минут после введения а) промедола в дозе 2 мг/кг, б) комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг.

Скополамин в дозе 0,1 мг/кг почти в два раза снижал количество опытов, в которых пороги боли у крыс достигали 100 мм давления ртутного столба (с 12 до 7) (Табл.20).

На максимуме действия препаратов в среднем пороги боли у крыс после введения промедола 2 мг/кг повышались на $74,2(64,4-83,6) \pm 4,9$ мм давления ртутного столба. После введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг пороги боли в среднем повышались, хотя и на меньшую величину, $58,7(45,59-71,81) \pm 6,69$ мм давления ртутного столба, но это снижение оказалось статистически не существенным (Рис. 75).

Что касается времени развития максимальной анальгезии, то после введения промедола в дозе 2 мг/кг она наступала через 15 минут в 7 опытах, через 30 - в 12 опытах и только в одном - через 60 минут. В среднем время развития максимальной анальгезии было равно $26,25(21,23-31,27) \pm 2,4$ минутам. После введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг время развития максимальной анальгезии было более растянутым, т.к. через 15 минут она наступала только в 1 случае, через 30 - в 10, через 45 - в 5 опытах и, наконец, через 60 минут в 4 опытах. В среднем время развития максимальной анальгезии равнялось $39(20,21-57,79) \pm 8,99$ минутам. Различие во времени наступления максимальной анальгезии было статистически не достоверным (Рис.77).

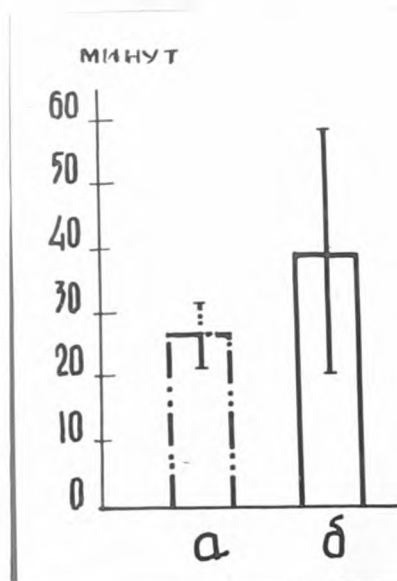


Рис. 77

Время развития максимальной анальгезии после введения
 а) промедола в дозе 2 мг/кг, б) комбинации промедол+ско-
 поламин 0,1 мг/кг.

Продолжительность максимальной анальгезии, т.е. время, в течение которого пороги боли у крыс удерживались на уровне 100 мм давления ртутного столба после введения промедола в дозе 2 мг/кг, колебалось от 30 минут до 75 минут. Для примера наиболее короткого пребывания порогов боли на этом уровне приводим следующий опыт (Рис. 78).

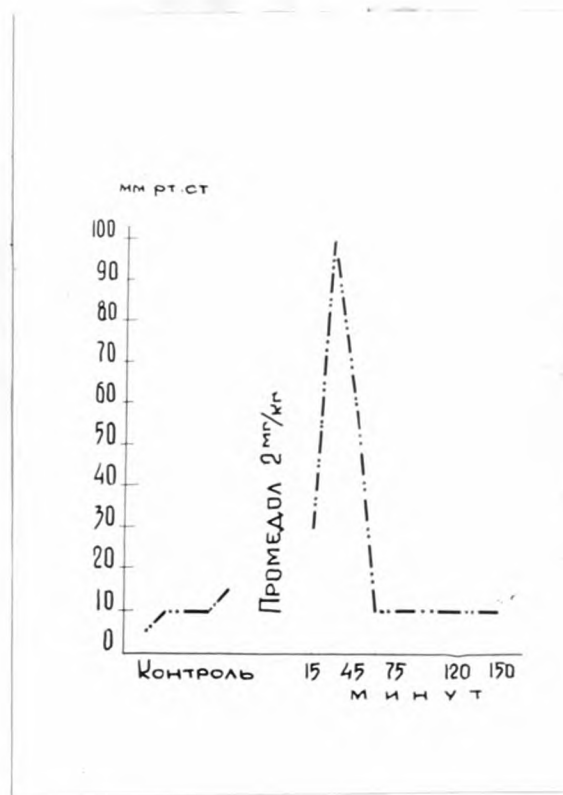


Рис. 78

Из графика следует, что действие удвоенной пороговой дозы промедола наступало через 15 минут, а через 30 — порог боли поднялся до 100 мм давления ртутного столба и уже через 60 минут снизился до исходных величин.

Следовательно, в данном опыте анальгезия продолжалась 60 минут, из них в течение 30 минут порог боли был равен 100 мм давления ртутного столба.

Примером наиболее продолжительного пребывания порога боли на уровне 100 мм давления ртутного столба (75 мин.) может служить опыт (Рис. 79).

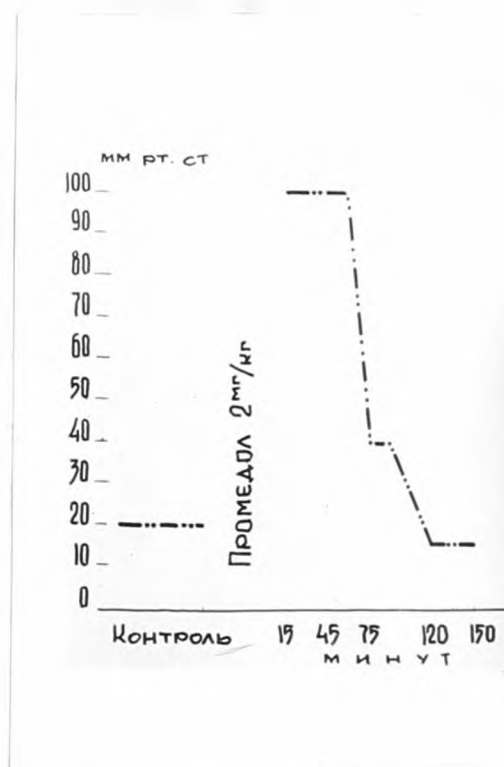


Рис. 79

Этот же опыт может служить также примером наиболее эффективного действия промедола в дозе 2 мг/кг.

После введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг на уровне 100 мм давления ртутного столба пороги боли находились от 30 до 105 минут.

Рисунок 80 иллюстрирует наиболее короткий период времени, в течение которого пороги боли удерживались на уровне 100 мм давления ртутного столба.

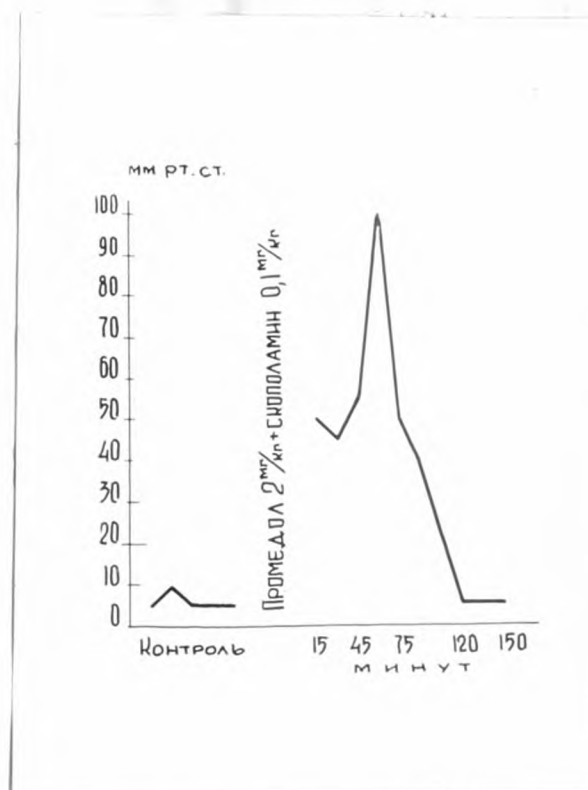


Рис. 80

Этот же опыт отражает и наиболее позднее наступление максимальной анальгезии, через 60 минут, после введения комбинации препаратов. Общая продолжительность анальгезии в данном случае была равна 120 минутам.

С наибольшей продолжительностью анальгезии и наилучшим эффектом после введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг встретился один случай, который и приводим на рисунке 81.

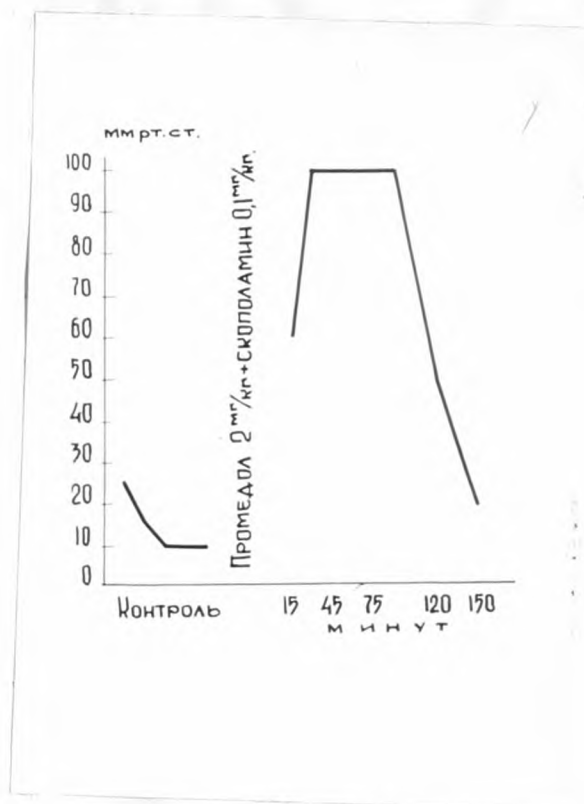


Рис. 81

Анальгезия в приведенном опыте продолжалась 150 минут, из них в течение 105 минут порог боли достигал наибольшего уровня, 100 мм давления ртутного столба, допустимого для методики механического раздражения.

В среднем продолжительность пребывания порогов боли на уровне 100 мм давления ртутного столба после введения 2 мг/кг промедола /43,75(35,17-52,33) ± 3,9 минутам/ и после введения комбинации промедол+скополамин 0,1 мг/кг /45(19,59-70,41) ± 10,37 минутам/ была одинаковой (Рис. 82).

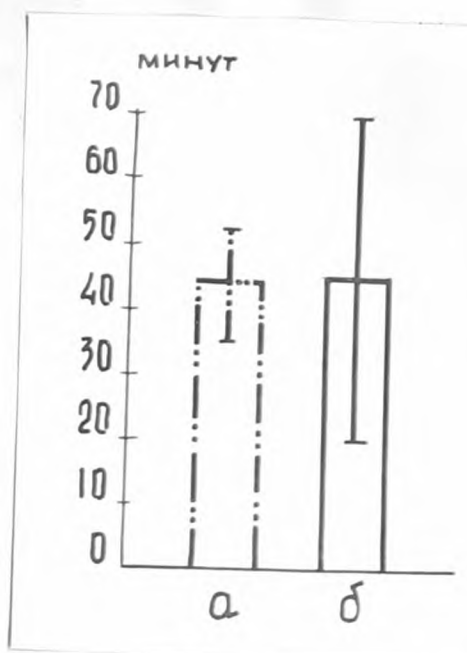


Рис. 82

Итак, доза скополамина 0,1 мг/кг в 2,5 раза снижала силу анальгезии 2 мг/кг промедола в первые 15 минут действия анальгетика и почти в 2 раза уменьшала количество опытов с повышением порога боли до 100 мм давления ртутного столба.

Теперь перейдем к сравнению действия промедола 2 мг/кг с действием комбинации промедол+скополамин 10 мг/кг.

Средние данные по этой группе опытов в динамике представлены на рис. 83.

Как видно из графика, один скополамин в дозе 10 мг/кг изменял пороги боли не существенно. Промедол в дозе 2 мг/кг и комбинация промедол+скополамин 10 мг/кг вызвали обезболивающее действие через 15 минут после введения с почти одинаковым анальгетическим эффектом. Близким был и анальгетический эффект на максимуме действия.

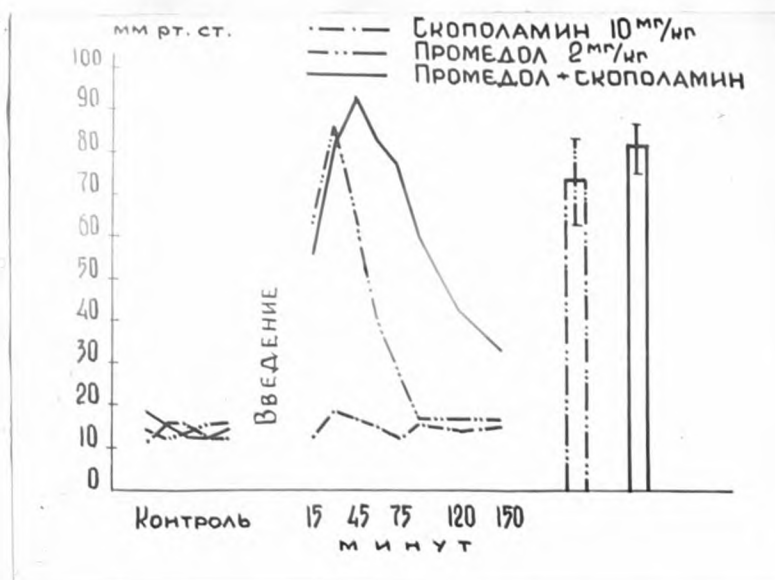


Рис. 83

Изменение порога боли у крыс после введения препаратов (средние данные).

Следует отметить, что после введения комбинации промедол+скополамин 10 мг/кг увеличивалось число опытов, в которых пороги боли достигали 100 мм давления ртутного столба (с 12 до 18). Скополамин в этой дозе статистически достоверно увеличивал время пребывания порогов боли на уровне 100 мм давления ртутного столба и общую продолжительность анальгезии промедола.

После введения комбинации промедол+скополамин 10 мг/кг время пребывания порогов боли на уровне 100 мм давления ртутного столба колебалось от 30 до 150 минут. Причем пороги боли на указанном уровне находились в течение 30 минут в трех опытах, один из них приводим на рисунке 84.

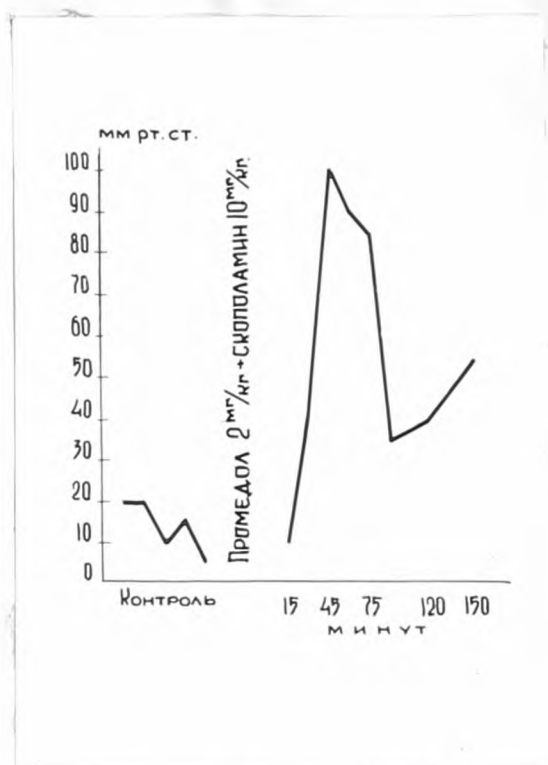


Рис. 84

Из графика видно, что 100 мм давления ртутного столба порог боли достиг через 45 минут, а в последующее время удерживался на уровне, близком предельному уровню для методики механического раздражения. К концу опыта порог боли намного превышал исходные данные.

В течение 150 минут порог боли находился на уровне 100 мм давления ртутного столба также в трех опытах. Один из них приводим на рисунке 85.

Из рисунка видно, что уже через 15 минут порог боли поднялся до предельной величины и удерживался на этом уровне до конца опыта.

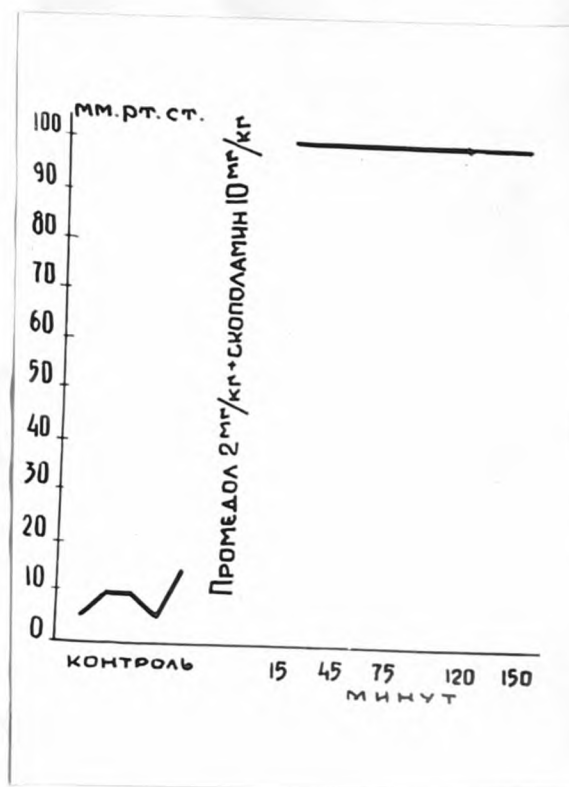


Рис. 85

В среднем продолжительность пребывания порогов боли на уровне 100 мм давления ртутного столба была равна $85,8(65,04 \pm 106,56) \pm 9,84$ минутам и статистически значимо превышала в этом отношении действие одного промедола (рис. 85).

Время развития максимальной анальгезии промедола скополамином в дозе 10 мг/кг не изменял.

Через 150 минут после введения указанной комбинации пороги боли значительно превышали исходные данные. Один промедол к этому времени уже не оказывал анальгетического действия. Следовательно, скополамин в дозе 10 мг/кг удлинит анальгетическое действие удвоенной пороговой дозы промедола (Рис. 87).

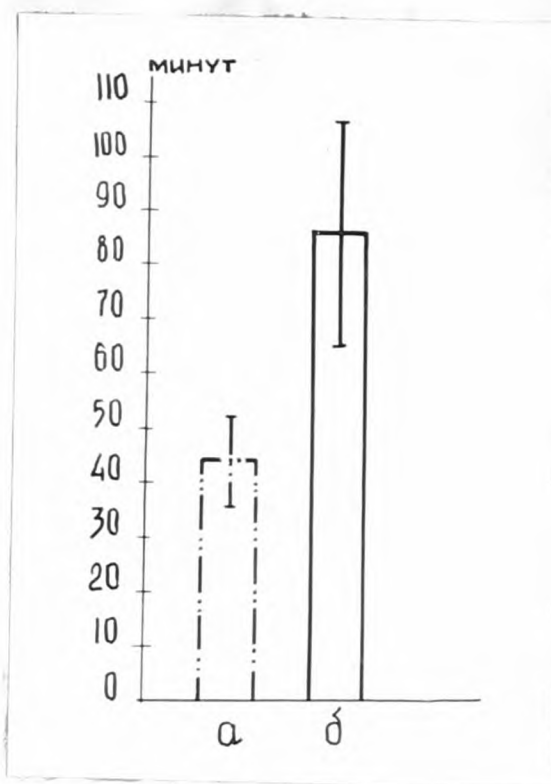


Рис. 86

Время пребывания порогов боли в пределах 100 мм давления ртутного столба после введения а) промедола в дозе 2 мг/кг, б) комбинации промедол+скополамин 10 мг/кг.

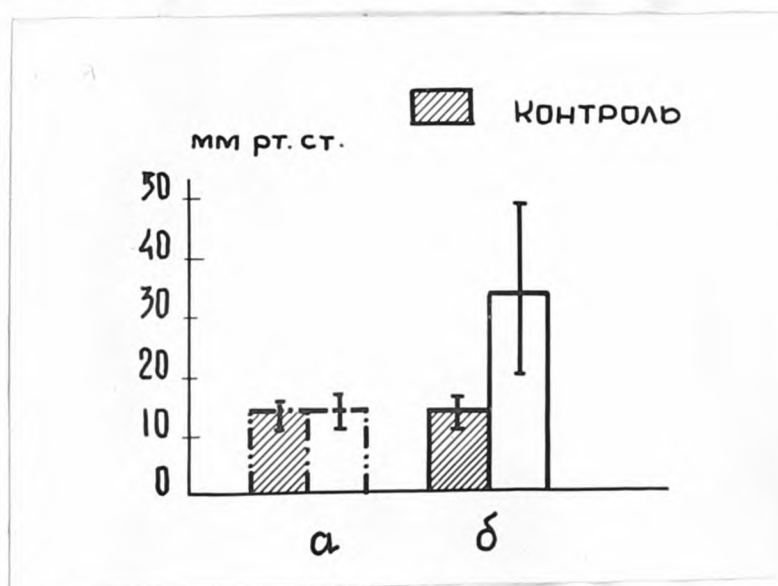


Рис. 87

Изменение порога боли через 150 минут после введения а) промедола в дозе 2 мг/кг, б) комбинации промедол+скополамин 10 мг/кг.

Итак, доза скополамина 10 мг/кг увеличивала количество опытов с повышением порога боли до 100 мм давления ртутного столба, удлиняла время пребывания порогов боли на этом уровне, а также значительно удлиняла общую продолжительность анальгезии.

При сравнении действия 1 и 2 мг/кг промедола между собой можно отметить, что с повышением дозы промедола увеличивалась сила анальгезии, количество опытов с предельным повышением порога боли (100 мм давления рт.столба) (с 6 опытов после введения 1 мг/кг промедола до 12 — после введения 2 мг/кг промедола). Время пребывания порогов боли на этом уровне и время развития максимальной анальгезии, судя по нашим данным, не изменялось от повышения дозы промедола.

Так, после введения 1 мг/кг промедола максимальная анальгезия развивалась через 32,25(24,98-39,52)±3,48 минуты, а после введения 2 мг/кг промедола она развивалась через 26,25(21,23-31,27)±2,4 минуты (Рис. 88).

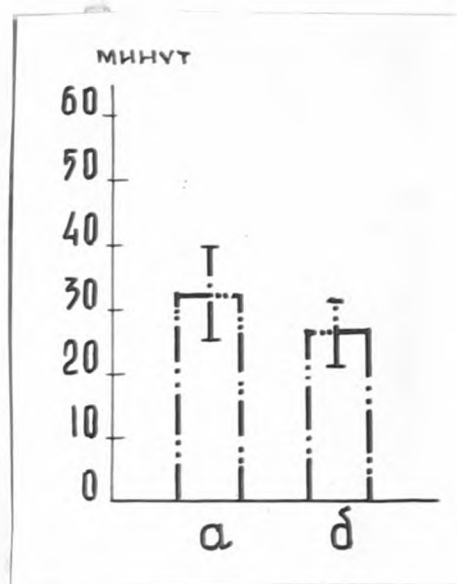


Рис. 88

Время развития максимальной анальгезии после введения а) промедола в дозе 1мг/кг, б) промедола в дозе 2мг/кг.

Как видно из представленных статистических данных, различие во времени наступления максимальной анальгезии, вызываемой разными дозами промедола, не существенно.

Продолжительность анальгезии, по нашим данным, также не изменялась.

При сравнении действия скополамина в зависимости от дозы анальгетика можно отметить, что с увеличением дозы промедола уменьшилось возбуждение у крыс, вызываемое скополамином.

При комбинации скополамина с удвоенной пороговой дозой промедола также наблюдались явления антагонизма с малыми дозами скополамина, но выражены они были в меньшей степени, чем при сочетании с пороговой дозой промедола. Так, если доза скополамина 0,01 мг/кг, вызывая антагонизм по отношению пороговой дозы промедола в самом начале действия анальгетика, не вызывала его при сочетании с удвоенной пороговой дозой промедола. Если доза скополамина 0,1 мг/кг снижала анальгетическое действие пороговой дозы промедола на всем протяжении действия анальгетика, то при сочетании с удвоенной пороговой дозой антагонизм проявлялся только в первые 15 минут действия веществ. Следовательно, с повышением дозы промедола в 2 раза уменьшались явления антагонизма.

Доза скополамина 1 мг/кг не изменяла действия удвоенной пороговой дозы промедола, если не считать некоторого увеличения количества случаев с предельным повышением порогов боли (100 мм давления ртутного столба) и увеличения времени пребывания порогов боли на этом уровне.

При сочетании удвоенной пороговой дозы промедола с большой дозой скополамина (10 мг/кг) отмечены явления синергизма. Комбинация промедол 2 мг/кг+скополамин 10 мг/кг в $1\frac{1}{2}$ раза увеличивала количество опытов с повышением порогов боли до 100 мм давления ртутного столба и значительно удлиняла анальгезию.

Таким образом, малые дозы скополамина (0,01 и 0,1 мг/кг) являются антагонистичными по отношению анальгетиков группы морфина (морфин, промедол). Причем с морфином антагонизм был более выражен в сочетании с дозой скополамина 0,01 мг/кг, а с промедолом — с дозой — 0,1 мг/кг.

Если учесть, что в опытах на животных промедол является более активным, чем морфин, а при конкуренции двух веществ, как указывал В.М.Карасик (1945, 1946, 1947), результат реакции может зависеть от соотношения концентраций конкурирующих фармакологических агентов и их активности, то этим, по-видимому, можно и объяснить полученное нами различие в степени выраженности явлений антагонизма от доз скополамина 0,01 и 0,1 мг/кг по отношению к морфину и промедолу.

Дозу скополамина 1 мг/кг можно, по-видимому, рассматривать пограничной с антагонизмом дозой.

Большие дозы скополамина (5 и 10 мг/кг) в некоторых изучаемых нами показателях, улучшали действие анальгетиков, например, ускоряли наступление анальгетического действия пороговой дозы морфина, увеличивали продолжительность анальгезии и количество опытов с повышением порогов боли до 100 мм давления ртутного столба удвоенной пороговой дозой промедола.

На основании изложенного материала можно сделать следующие выводы:

1. Методикой механического раздражения в опытах на белых крысах установлен антагонизм между пороговой дозой морфина (2 мг/кг) и малыми дозами скополамина (0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг).
2. С повышением дозы скополамина (1 мг/кг и выше) явления антагонизма исчезают.
3. Дозы скополамина 5 и 10 мг/кг ускоряют наступление анальгетического действия пороговой дозы морфина.
4. С увеличением дозы морфина в 2 раза явления антагонизма уменьшаются. Скополамин в дозах 0,01 и 0,1 мг/кг снижает анальгетическое действие морфина в дозе 4 мг/кг только в первые 15 минут действия анальгетика.
5. Скополамин с дозы 0,5 мг/кг и выше не изменяет анальгетического действия удвоенной пороговой дозы морфина.
6. Установлен антагонизм между пороговой дозой промедола (1 мг/кг) и малыми дозами скополамина (0,01 и 0,1 мг/кг).
7. Дозы скополамина 1 и 10 мг/кг не изменяют анальгетической активности пороговой дозы промедола.
8. С увеличением дозы промедола в 2 раза явления антагонизма уменьшаются. Скополамин в дозе 0,01 мг/кг не вызывает изменений анальгетической активности 2 мг/кг промедола, а доза скополамина 0,1 мг/кг снижает ее только в первые 15 минут действия анальгетика.
9. Скополамин в дозе 10 мг/кг значительно удлиняет анальгетическое действие удвоенной пороговой дозы промедола.
10. Пороговые дозы морфина и промедола при подкожном введении крысам не изменяют возбуждения, вызываемого скополамином. Удвоенные пороговые дозы анальгетиков снижают его.

Г Л А В А IV

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СКОПОЛАМИНА С АНАЛЬГЕТИКАМИ ГРУППЫ МОРФИНА У ЧЕЛОВЕКА

Руководствуясь одним из основных тезисов И.П.Павлова, — "Ничто не имеет права сделаться клиническим правилом только на основании физиологии, все должно быть проверено клиническим наблюдением, получить клиническую санкцию" (И.П.Павлов, полное собрание сочинений, т. II, 1951, стр. 248), мы перешли к исследованию действия комбинации скополамина с морфином и промедолом на человеке в условиях клиники.

Клиническое изучение указанной комбинации в наших наблюдениях оказалось особенно необходимым, так как, во-первых, было установлено отсутствие анальгетической активности у скополамина, а во-вторых, в опытах на животных обнаружены явления антагонизма между изучаемыми анальгетиками и малыми дозами скополамина.

Принимая во внимание различную эффективность действия анальгетиков на человека, мы провели исследование анальгетической активности комбинации скополамина с морфином или промедолом в сравнении с действием одного морфина или промедола на тех же самых больных.

Учитывая побочные свойства морфина и промедола и небезразличность введения их человеку, мы совместили наши исследования с назначением этих препаратов больным по медицинским показаниям, в частности, с целью предоперационной подготовки.

Исследования проводились в хирургической клинике, руководимой профессором М.И.Сахаровым. Для выполнения работы была

использована методика сенсографии, описанная во второй главе нашей диссертации (стр. 60).

Для обследования привлекались больные, которые готовы были к операции, но не имели болевых ощущений. Подготовка больных начиналась за день до операции, когда проводилось первое контрольное обследование болевой чувствительности пациентов и реакция их на введение одних анальгетиков (морфина или промедола).

В день операции после определения сенсорных порогов, измерения кровяного давления, подсчета пульса и дыхания в контроле внутримышечно вводился скополамин с морфином или промедолом, а затем проводилось наблюдение за изменением порогов боли, кровяного давления, пульса и дыхания через 15 - 30 и 45 минут. Далее больные поступали в операционную. Операции проводились под местной анестезией (новокаином).

Полученные данные сравнивались с изменением сенсорных порогов, вызванных введением одних анальгетиков (морфина или промедола) тем же самым больным в период подготовки их к операции.

Скополамин вводился в дозе 0,5 мг (1 мл стерильного 0,05% раствора, приготовленного аптекой клиники). Морфин вводился в дозе 10 мг (1 мл ампульного препарата), а промедол - 20 мг в виде 2% раствора в ампулах по 1 мл.

Всего в этой серии проведено 80 исследований на 40 больных. Из них: 20 человек мужчин и 20 - женщин в возрасте от 20 до 60 лет.

По характеру оперативного вмешательства больные распределялись следующим образом:

Грыжесечение	20 человек
Аппендэктомия по поводу хронического аппендицита	6 —"—
Операции на костях	8 —"—
Прочие (изва жел. — I; варикозное расширение вен — 2; геморрой — I; водянка яичка — I; удаление липомы—I)	6 —"—

В с е г о 40 человек.

1. Совместное введение скополамина с морфином

Из изложенного в главе II известно, что скополамин не изменял порогов боли у людей. Один морфин и морфин со скополамином повышали пороги боли у людей.

Сравнивая полученные результаты от введения одного морфина и от введения комбинации морфин+скополамин у тех же самых больных (Рис. 89), можно отметить, что анальгетическое действие в обоих случаях начало проявляться через 15 минут после введения препаратов и достигало максимума через 45 минут. Причем, судя по средним данным, тактильный порог в том и другом случае повышался очень незначительно, всего на 2 вольта после введения одного морфина и на 3 вольта после введения морфина со скополамином (на максимуме действия, т.е. через 45 минут). Разница в изменении порога боли и выносливости оказалась более существенной. Так один морфин через 45 минут после введения в среднем из 20 исследований

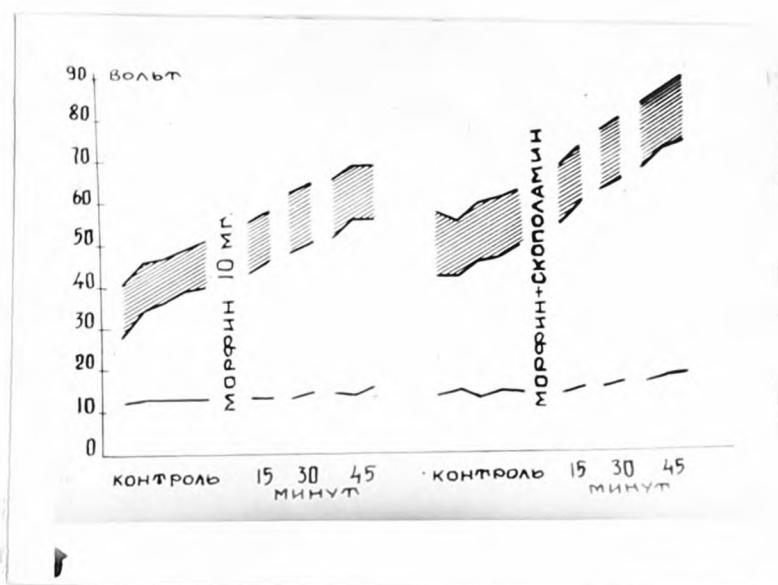


Рис. 89

Изменение сенсорных порогов после введения препаратов (средние из 20 исследований).

повышал порог боли и порог предела выносливости по сравнению с контролем на 19-20 вольт, а при совместном введении со скополамином (0,5 мг) у тех же людей морфин повышал порог боли по сравнению с контролем на 26 вольт, т.е. на 7 вольт больше, а порог выносливости — на 28 вольт, т.е. на 8 вольт больше по сравнению с результатом от введения одного морфина. Интервал выносливости повышался на 2 вольта после введения одного морфина и на 3 — после введения комбинации морфин+скополамин.

Ощущения вялости, сонливости, выраженные в той или иной степени, были зарегистрированы во всех случаях. Некоторые больные дремали в перерывах между обследованиями, особенно после введения морфина со скополамином. Когда больные

поднимались с кушетки после обследования, к описанным выше явлениям присоединялись еще слабость в ногах и пошатывание.

После введения одного морфина головокружение и другие явления были выражены слабее, а в некоторых случаях начинали появляться только при переходе в вертикальное положение.

После введения одного морфина в 2 случаях (у 2 женщин) отмечалась рвота и в 5 (у 2 женщин и 3 мужчин) — тошнота. После введения комбинации морфин+скополамин ни тошноты, ни рвоты не было отмечено ни в одном случае.

При сопоставлении гемодинамических данных (Рис. 90)

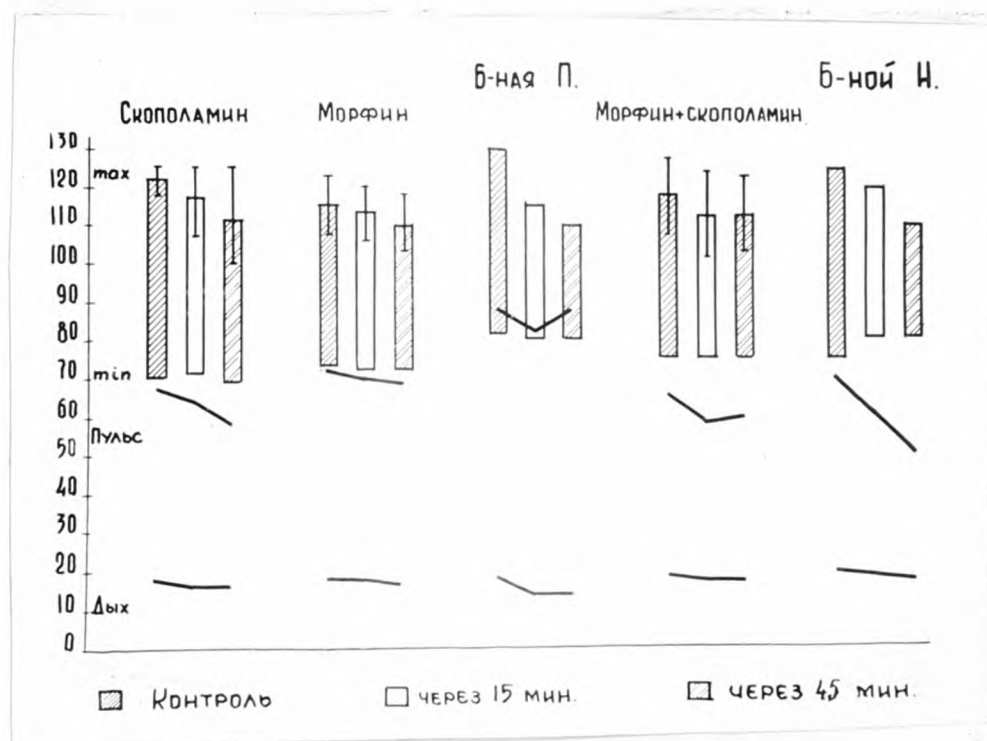


Рис. 90

Изменение кровяного давления, пульса и дыхания после подкожного введения препаратов (средние данные и отдельные примеры).

оказалось, что один морфин в 7 из 10 случаев не изменил максимального кровяного давления и только в 3 случаях оно снижалось. После введения комбинации морфин+скополамин в половине случаев отмечено изменение максимального кровяного давления. Причем, судя по среднеарифметическим данным максимальное кровяное давление существенно не изменялось.

В отдельных исследованиях снижение максимального кровяного давления было более отчетливым. Так у больной П. после введения морфина максимальное кровяное давление снижалось на 20 мм ртутного столба (через 45 минут), а у больного Н. после введения морфина со скополамином — на 15 мм. Минимальное кровяное давление в 8 из 10 наблюдений не изменялось.

Пульс после введения морфина, судя по средним данным, изменялся незначительно, было отмечено урежение всего лишь на 2 удара по сравнению с контролем. После введения комбинации морфин+скополамин пульс урежался в среднем на 5 ударов в минуту по сравнению с исходными данными. (Рис. 91).

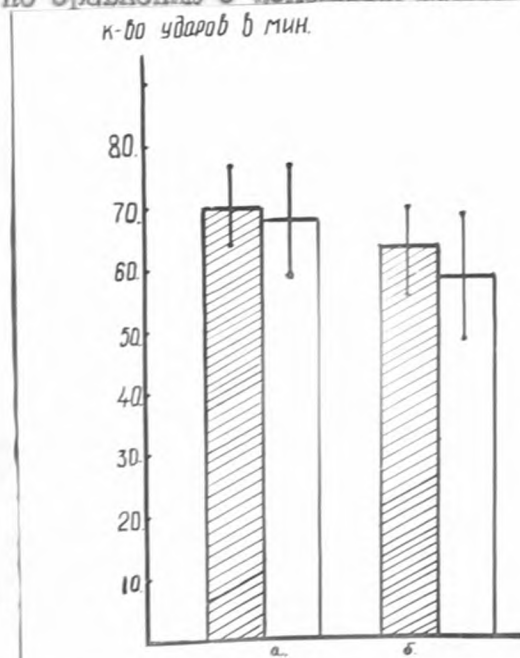


Рис. 91

На рисунке представлены данные статистической обработки изменений пульса в контроле (заштрихованный столбец) и через 45 минут после введения препаратов а) одного морфина, б) комбинации морфин+скополамин. Из рисунка видно, что указанные выше изменения пульса не являются статистически достоверными.

В отдельных случаях, например у больного Н., пульс урежался через 45 минут после введения морфина со скополамином на 20 ударов в минуту. После введения одного морфина максимальное урежение (на 14 ударов) наблюдалось у больной С.

Морфин урежал дыхание в среднем на 3 дыхательных движения в минуту, а в отдельных случаях уменьшение числа дыхательных движений достигало 7 в минуту. При совместном введении морфина со скополамином урежение дыхания в среднем было на 2 дыхательных движения в минуту, а в отдельных случаях частота дыхательных движений уменьшалась на 4.

При дальнейшем анализе материала оказалось, что скополамин не во всех случаях усиливал анальгетическое действие морфина. Так из 20 наблюдений в 13 скополамин усиливал анальгетическое действие морфина, а в 7 — комбинация морфин+скополамин вызвала такое же повышение порогов боли, как и после введения одного морфина.

На рисунке 92 представлены средние данные изменения сенсорных порогов из числа положительных случаев (13), т.е. тех случаев, в которых скополамин усиливал анальгетическое действие морфина.

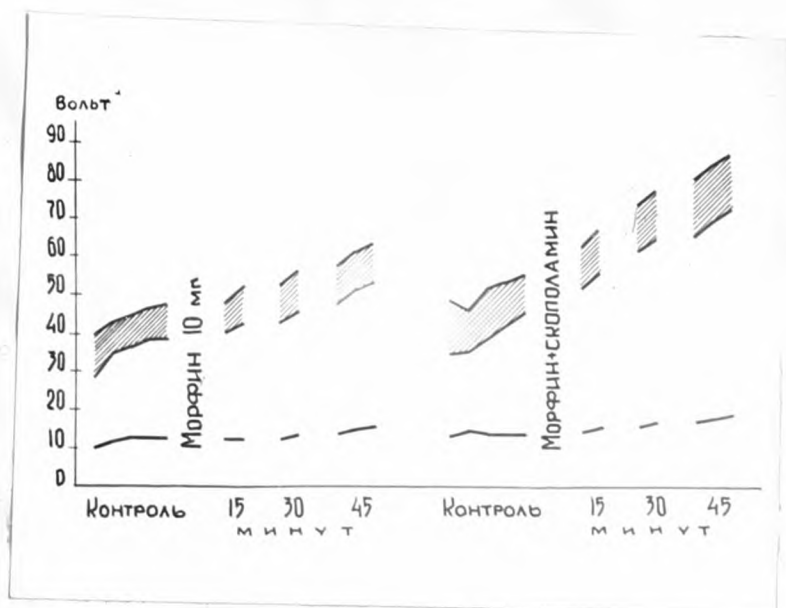


Рис. 92

Изменение сенсорных порогов после введения препаратов (средние из 13 положительных случаев).

Из рисунка видно, что через 45 минут тактильный порог изменялся незначительно как после введения одного морфина, так и после введения комбинации морфин+скополамин. Порог боли, судя по средним данным, увеличивался после введения одного морфина на 15 вольт, а после введения его со скопололамином тем же самым больным на 31 вольт, т.е. на 16 вольт больше. Порог предела выносливости один морфин повышал на 17 вольт по сравнению с контролем, а после совместного введения со скопололамином на 34 вольта, следовательно, в два раза больше эффекта одного морфина. Интервал выносливости увеличивался в том и другом случае на 3 вольта.

Переходя теперь к описанию частных случаев рассматриваемой группы, остановимся на следующих из них.

Больной Л., 23 лет. Поступил в хирургическое отделение для удаления металлического стержня, введенного по поводу бывшего перелома бедренной кости. Операция 8.2.61г. (Рис. 93)

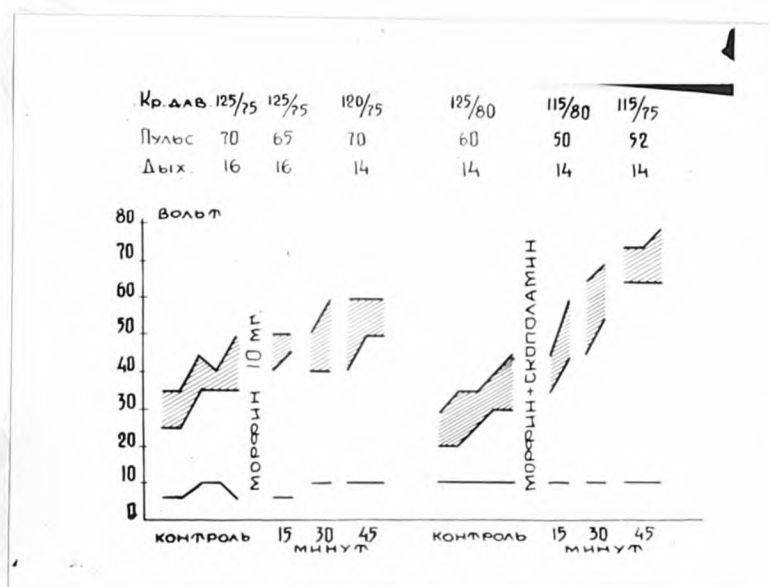


Рис. 93

Из рисунка видно, что один морфин через 45 минут после введения повышал порог боли в среднем на 16 вольт по сравнению с контролем, порог выносливости — на 19, а интервал выносливости увеличивал на 3 вольта по сравнению с контролем. Тактильный порог не изменялся ни после введения одного морфина, ни после введения морфина со скополамином.

Комбинация морфин+скополамин повышала порог боли через 45 минут после введения на 34 вольта по сравнению с контролем, а порог предела выносливости — на 42 вольта. Интервал выносливости не изменялся.

Таким образом, у данного больного скополамин усиливал

анальгетический эффект морфина на пороге боли на 18 вольт, а на пороге выносливости на 23 вольта.

Кровяное давление и пульс у данного больного после введения морфина не изменялись, а количество дыхательных движений уменьшалось на 2 в минуту.

Морфин+скополамин через 45 минут после введения снижал максимальное кровяное давление на 10 мм ртутного столба, минимальное — на 5 мм. Пульс стал реже на 8 ударов в минуту, а дыхание не менялось.

После введения морфина легкое головокружение отмечалось только в вертикальном положении. После введения комбинации морфин+скополамин легкая слабость и головокружение появлялись уже через 30 минут после введения и усиливались в вертикальном положении.

Операция была длительной, т.к. извлечь металлический стержень сразу не смогли, появилась сильная болезненность, поэтому перешли на эфирный наркоз.

Больной Б. 50 лет. Диагноз — Грыжа белой линии живота. Операция 25.I.61 года (Рис. 94)

На рисунке 94 представлено изменение сенсорных порогов больного Б. после введения морфина и комбинации морфин+скополамин.

Из представленной сенсограммы видно, что через 45 минут после введения морфина тактильный порог не изменялся, порог боли в среднем повышался на 6 вольт по сравнению с контролем, а порог предела выносливости — на 5 вольт. Интервал выносливости не изменялся.

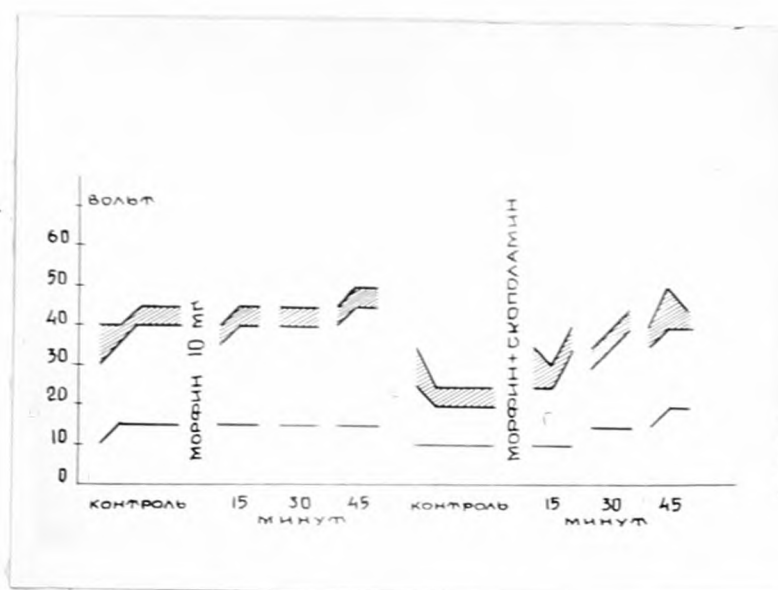


Рис. 94

После введения комбинации морфин+скополамин (через 45 минут) тактильный порог повышался на 8 вольт; порог боли — на 17 вольт, а порог предела выносливости — на 18 вольт по сравнению с исходными данными. Интервал выносливости не изменялся.

Следовательно, скополамин у данного больного также усиливал анальгетическую активность морфина. Тактильный порог стал выше на 7 вольт, порог боли — на 11 и порог выносливости — на 13 вольт по сравнению с действием одного морфина.

Головокружение и другие явления были выражены сильнее после введения комбинации морфин+скополамин, чем после введения одного морфина. Больной операцию перенес хорошо. Боли не чувствовал.

Наиболее яркое усиление анальгетического эффекта после введения комбинации морфина со скополамином наблюдалось в следующем случае.

Больная С., 36 лет. Диагноз — левосторонняя паховая грыжа. Операция 20.I.61 года (Рис.95).

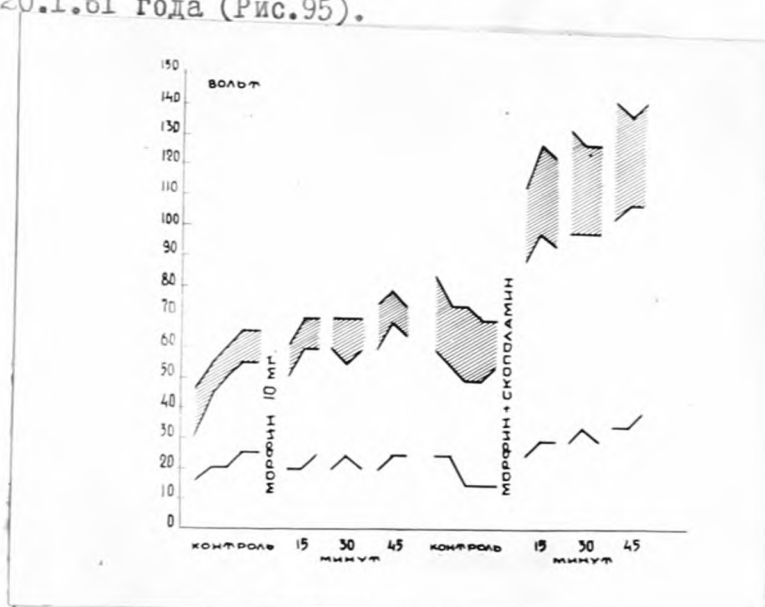


Рис. 95

Из представленной динамической сесограммы видно, что через 45 минут после введения морфина тактильный порог повышался на 2 вольта, порог боли — на 18 вольт, порог выносливости — на 19 вольт. Интервал выносливости увеличивался на 1 вольт.

После введения смеси морфин+скополамин уже через 15 минут все пороги болевой чувствительности значительно повысились, а через 45 минут тактильный порог стал выше на 18 вольт, порог боли — на 64 вольта, порог выносливости — на 67, а интервал выносливости увеличивался на 14 вольт по сравнению с контролем.

Таким образом, у данной больной скополамин повышал анальгетические свойства морфина на тактильном пороге на 16 вольт, на пороге боли — на 46 вольт, на пороге выносливости — на 48, а интервал выносливости стал больше на 13 вольт по сравнению с

эффектом, полученным после введения одного морфина.

Головокружение, вялость и сонливость у больной появились через 15 минут как после введения одного морфина, так и после введения морфина со скополамином и были значительно ярче выражены после совместного введения препаратов, т.е. один морфин дремоты не вызывал, а после введения морфина со скополамином больная к концу исследования задремала. Операция прошла хорошо, слабые болевые ощущения появились только при наложении швов на кожу.

Больная П., 50 лет. Диагноз язва желудка. Операция 13.П.61 года (Рис. 96)

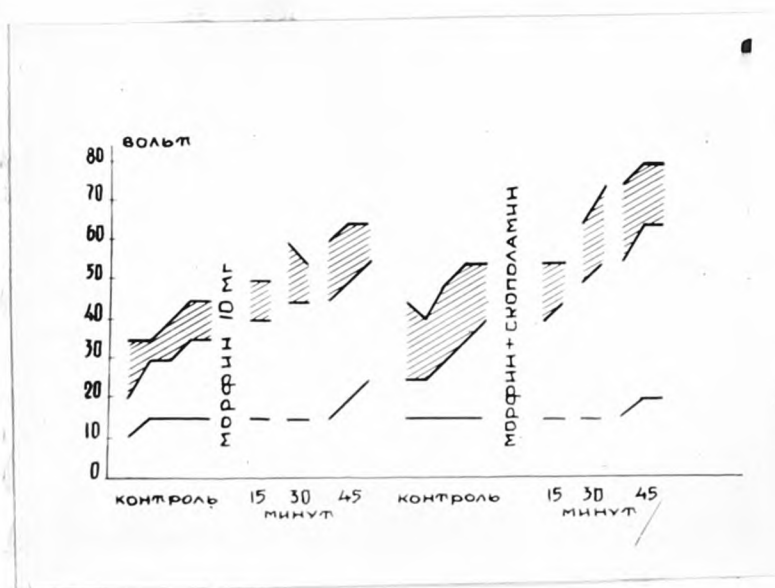


Рис. 96

Из представленного рисунка видно, что морфин на максимуме действия повышал тактильный порог, в среднем на 6 вольт, порог боли — на 20 вольт, порог выносливости — на 23 вольт. Интервал выносливости увеличивался на 3 вольты по сравнению с контролем.

К этому времени (через 45 минут) после введения комбинации морфин+скополамин тактильный порог повышался на 3 вольты, порог боли — на 31 вольт, порог выносливости — на 29 вольт, а интервал выносливости не увеличивался по сравнению с контролем.

Следовательно, у данной больной скополамин увеличивал анальгетический эффект морфина на пороге боли на 11 вольт, а на пороге предела выносливости — на 6 вольт.

Ощущения головокружения и сонливости появлялись через 15 минут после введения препаратов и были сильнее выражены после инъекции морфина со скополамином, т.к. уже через 30 минут больная стала вяло отвечать на вопросы и заснула. После введения одного морфина наблюдалась дремота, но сна не было.

Несмотря на тяжелую травматичную операцию (резекцию желудка), больная в течение всей операции лежала спокойно, находясь в полудремотном состоянии. После операции спала в течение длительного времени.

Следующие три наблюдения иллюстрируют вторую группу, в которой скополамин не усиливал анальгетического действия морфина (7 случаев).

Больной М., 38 лет. Поступил в хирургическое отделение с диагнозом правосторонняя паховая грыжа. Операция 10.11.61 года (рис. 97).

Из представленного рисунка видно, что морфин на максимуме действия повышал тактильный порог, в среднем на 6 вольт, порог боли — на 20 вольт, порог выносливости — на 23 вольта. Интервал выносливости увеличивался на 3 вольта по сравнению с контролем.

К этому времени (через 45 минут) после введения комбинации морфин+скополамин тактильный порог повышался на 3 вольта порог боли — на 31 вольт, порог выносливости — на 29 вольт, а интервал выносливости не увеличивался по сравнению с контролем.

Следовательно, у данной больной скополамин увеличивал анальгетический эффект морфина на пороге боли на 11 вольт, а на пороге предела выносливости — на 6 вольт.

Ощущения головокружения и сонливости появлялись через 15 минут после введения препаратов и были сильнее выражены после инъекции морфина со скополамином, т.к. уже через 30 минут больная стала вяло отвечать на вопросы и заснула. После введения одного морфина наблюдалась дремота, но сна не было.

Несмотря на тяжелую травматичную операцию (резекцию желудка), больная в течение всей операции лежала спокойно, находясь в полудремотном состоянии. После операции спала в течение длительного времени.

Следующие три наблюдения иллюстрируют вторую группу, в которой скополамин не усиливал анальгетического действия морфина (7 случаев).

Больной М., 38 лет. Поступил в хирургическое отделение с диагнозом правосторонняя паховая грыжа. Операция 10.11.61 года (рис. 97).

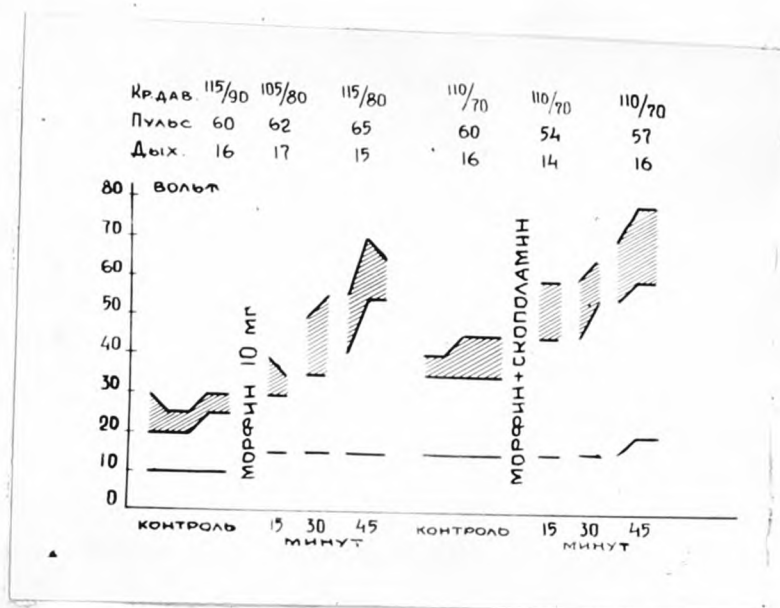


Рис. 97

Из рисунка видно, что пороги болевой чувствительности у больного М. при первом контрольном исследовании были низкими. При каждом нанесении раздражения больной вздрагивал. После введения одного морфина тактильный порог на максимуме действия (через 45 минут) повышался в среднем на 5 вольт, порог боли — на 28 вольт, порог предела выносливости — на 35 вольт, а интервал выносливости увеличивался на 7 вольт по сравнению с контролем.

Контрольные пороги болевой чувствительности в день операции (10.П.61г.) были выше, чем в период подготовки больного к операции (8.П.61г.). После введения морфина со скополамином

тактильный порог повышался на 3 вольта по сравнению с контролем, порог боли — на 23 вольта, а порог предела выносливости стал выше на 34 вольта по сравнению с контролем. Правда, в данном случае интервал выносливости увеличивался на 10 вольт, что на 3 вольта больше, чем после введения одного морфина.

Итак, скополамин у больного М. не усиливал анальгетической активности морфина.

У этого больного через 45 минут после введения морфина максимальное кровяное давление не изменялось, а минимальное — снижалось на 10 мм ртутного столба, пульс учащался на 5 ударов в минуту, а количество дыхательных движений уменьшалось на 1 в минуту. После введения комбинации морфин+скополамин максимальное кровяное давление снижалось на 10 мм ртутного столба, минимальное — не изменялось, пульс через 15 минут стал реже на 6 ударов, а через 45 минут на 3 удара в минуту по сравнению с контролем. Количество дыхательных движений оставалось таким же, что и в контроле.

Больной отмечал сонливость, легкое головокружение и чувство тошноты после введения морфина. После введения смеси морфин+скополамин тошноты не было, а головокружение и сонливость были выражены ярче и появлялись уже через 15 минут после введения препаратов. В перерывах между обследованиями, а также в течение всей операции больной дремал. Операция прошла совершенно безболезненно.

Больной С., 50 лет. Диагноз — контрактура четвертого пальца правой руки. Операция 30.I.61 г. (Рис. 98).

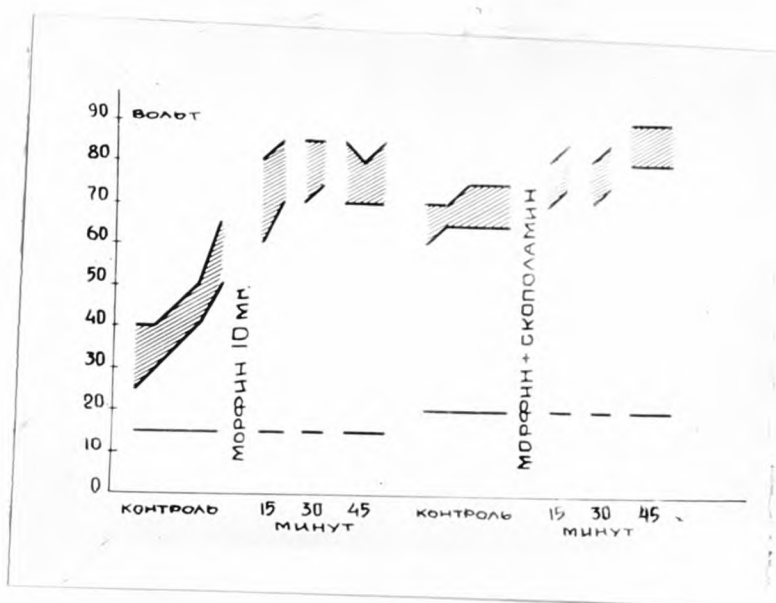


Рис. 98

Как видно из динамической сенсограммы, при первом контрольном исследовании у больного были ярко выражены явления адаптации к наносимым раздражениям и адаптационная разница, т.е. разница между данными первого и последнего замеров в контроле была большой и равнялась 25 вольтам как на пороге боли, так и на пороге выносливости. В связи с большой адаптационной разницей, у данного больного мы сравнивали результат действия морфина не по средним данным контроля, а по последнему замеру в контроле. Оказалось, что тактильный порог и интервал выносливости изменялись незначительно, а порог боли и выносливости стали выше на 20 вольт.

При обследовании в день операции исходные (контрольные) пороги болевой чувствительности были значительно выше, чем при первом контрольном обследовании, а адаптационная разница незначительной. После введения морфина со скополомином так — тильный порог не изменился, порог боли повышался в среднем на 16 вольт, порог предела выносливости — на 17 вольт, а интервал выносливости стал больше на 1 вольт по сравнению с контролем.

Таким образом, у данного больного скополомин также не усилил анальгетической активности морфина.

Через 15 минут после введения морфина больной стал спокойнее, а через 30 минут появилось чувство тошноты. В вертикальном положении больной отмечал легкое головокружение. После введения комбинации морфин+скополамин через 15 минут появилось ощущение тепла, т.к. до введения препаратов больному было холодно; через 45 минут отмечалась сухость во рту, сонливость. При переходе в вертикальное положение присоединилась общая слабость и головокружение.

У больной Г., 29 лет, поступившей в хирургическую клинику по поводу хронического аппендицита, пороги чувствительности в контроле в день операции (6.П.61г.) были значительно выше, чем при обследовании в период подготовки к операции (4.П.61г.) Рис. 99.

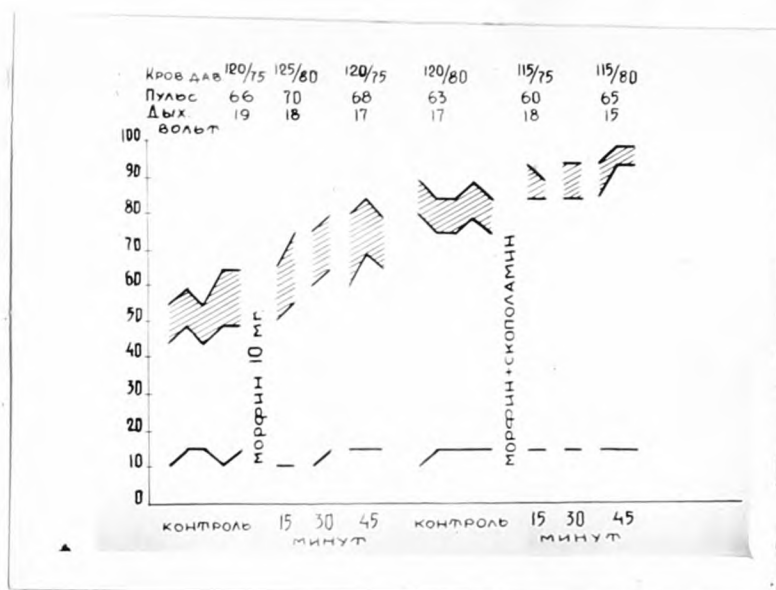


Рис. 99

Из представленной динамической сенсограммы видно, что морфин через 45 минут после введения повышал порог боли в среднем на 17 вольт, порог выносливости — на 22 вольта и интервал выносливости увеличивал на 4 вольта по сравнению с контролем.

После же введения морфина со скополамином порог боли повышался на 15 вольт, порог выносливости — на 11 вольт, а интервал выносливости уменьшался на 3 вольта по сравнению с контролем. Тактильный порог не изменялся. Следовательно, у данной больной скополамин не усилил анальгетической активности морфина.

Кровяное давление через 45 минут после введения морфина не изменялось, пульс стал чаще на 2 удара, а дыхание реже на 2 дыхательных движения в минуту. Морфин+скополамин к этому времени снизил максимальное кровяное давление на 5 мм ртутного столба, пульс стал чаще на 2 удара в минуту, а дыхательных движений стало меньше на 2 в минуту.

Что касается ощущений у этой больной, то они были ярче выражены после введения морфина со скополамином, чем после введения одного морфина и проявлялись в слабости, сонливости и общей вялости. После введения одного морфина было чувство тошноты. После же введения морфина со скополамином тошноты не было и больная начала дремать уже через 30 минут после введения препаратов.

На операции больная была беспокойна, т.к. чувствовала боль.

Из представленного материала видно, что тактильный порог и интервал выносливости, как правило, изменялись незначительно после введения препаратов. Порог боли и порог предела выносливости повышались как после введения морфина, так и после введения комбинации морфин+скополамин, а действие проявлялось по типу 'пассивной анальгезии'. Однако скополамин не во всех случаях усиливал анальгетическую активность морфина (в 13 из 20).

Состояние сердечно-сосудистой системы и дыхания после введения препаратов изменялись не существенно.

Ощущения были значительно ярче выражены после введения морфина со скополамином, чем после введения одного морфина.

2. Совместное введение скополамина с промедолом

Приступая к изучению действия скополамина на анальгетическую активность промедола в условиях клиники, мы учли данные работы Н.Н.Мышкина (1957) о том, что промедол на человека действует в 2 раза слабее морфина. Исходя из этого, в наших исследованиях мы применяли дозу промедола, равную 20 мг.

Методика и порядок исследования в этой части работы были точно такими же, как и при совместном введении скополамина с морфином.

Сравнивая анальгетический эффект, полученный от применения указанной дозы промедола (20 мг) с анальгетическим эффектом, полученным от введения 10 мг морфина, мы получили изменение болевой чувствительности примерно на одинаковую величину (Рис. 100).

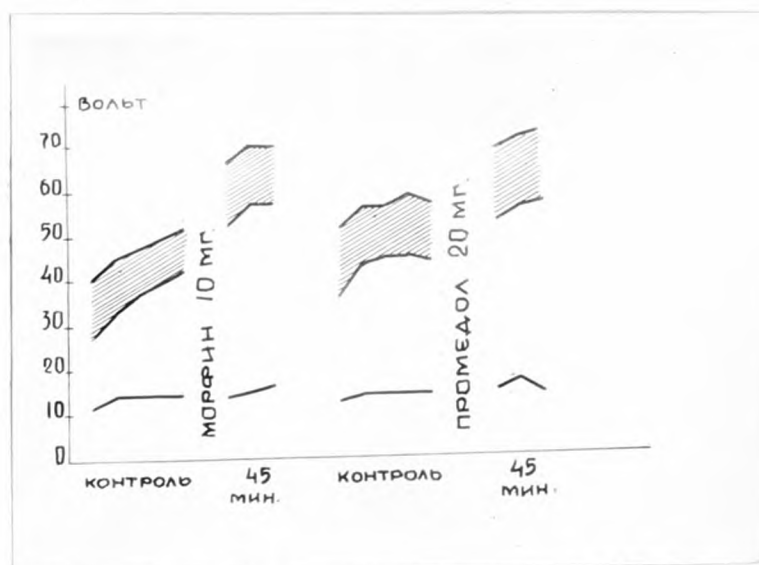


Рис. 100

Изменение сенсорных порогов после введения препаратов (средние из 20 исследований).

Из сенсограммы видно, что морфин в среднем повышал пороги болевой чувствительности на 19-20 вольт, а промедол порог боли повышал на 12, а порог выносливости — на 15 вольт. Интервал выносливости и тактильный порог изменялись незначительно и на одну и ту же величину — 2 вольт.

Таким образом, результаты наших исследований совпадают с данными Н.Н.Мещкина(1957).

Посмотрим теперь влияние скополамина на анальгетическую активность промедола (Рис.101)

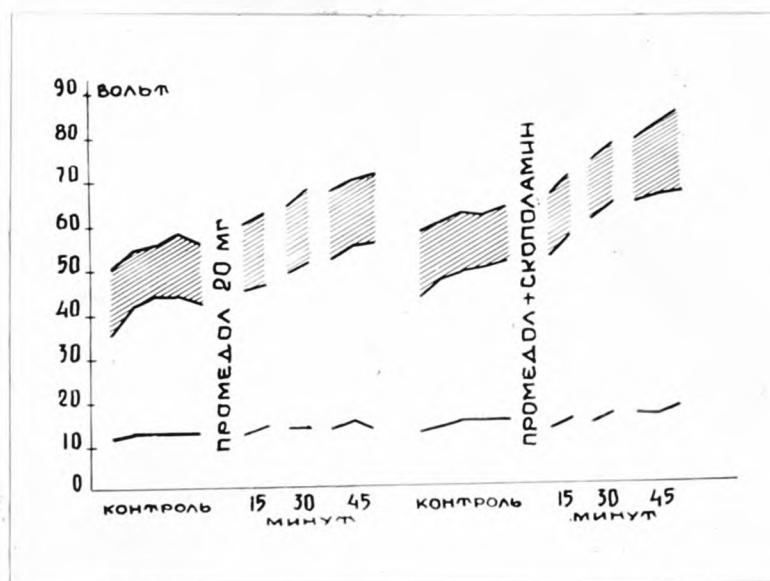


Рис. 101

Изменение сенсорных порогов после введения препаратов (средние из 20 исследований).

Приведенная сенсограмма отражает среднее изменение сенсорных порогов после введения промедола и промедола со скополамином у тех же больных. Оказалось, что по сравнению с аналь-

гетическим эффектом одного промедола, промедол+скополамин вызывал лучший анальгетический эффект. Если один промедол повышал порог боли в среднем из 20 наблюдений на 12 вольт по сравнению с контролем, то промедол+скополамин повышал его на 17 вольт, т.е. на 5 вольт больше; порог выносливости один промедол повышал на 15 вольт, а промедол+скополамин повышал его на 21 вольт, т.е. на 6 вольт больше. Интервал выносливости один промедол увеличивал на 2 вольта, а после совместного введения со скополамином — на 3 вольта. Тактильный порог в обоих случаях повышался на 2 вольта.

Здесь же следует указать на то, что один промедол и промедол+скополамин начинали оказывать анальгетическое действие через 15 минут после введения, достигая максимума через 45 минут, т.е. так же, как и после введения морфина.

При анализе гемодинамических данных было установлено, что минимальное кровяное давление не изменялось. Максимальное кровяное давление после введения промедола в 65% наблюдений не изменялось, а в 35% оно колебалось в пределах $\pm 5-10$ мм ртутного столба, и только в двух случаях изменения максимального кровяного давления были более существенны, а именно: в одном случае отмечалось повышение максимального кровяного давления на 30 мм ртутного столба, а в другом — снижение на 25 мм. Примерно такая же картина наблюдалась и после введения смеси промедол+скополамин, т.к. в 74% максимальное кровяное давление не изменялось, а в 26% оно колебалось в пределах $\pm 5-10$ мм, и также только в двух случаях были отмечены более значительные колебания максимального кровяного давления, т.е. в одном — снижение на 20 мм ртутного столба, в другом —

повышение на 15 мм ртутного столба. В среднем изменения максимального кровяного давления небольшие и статистически не существенны (Рис. 102).

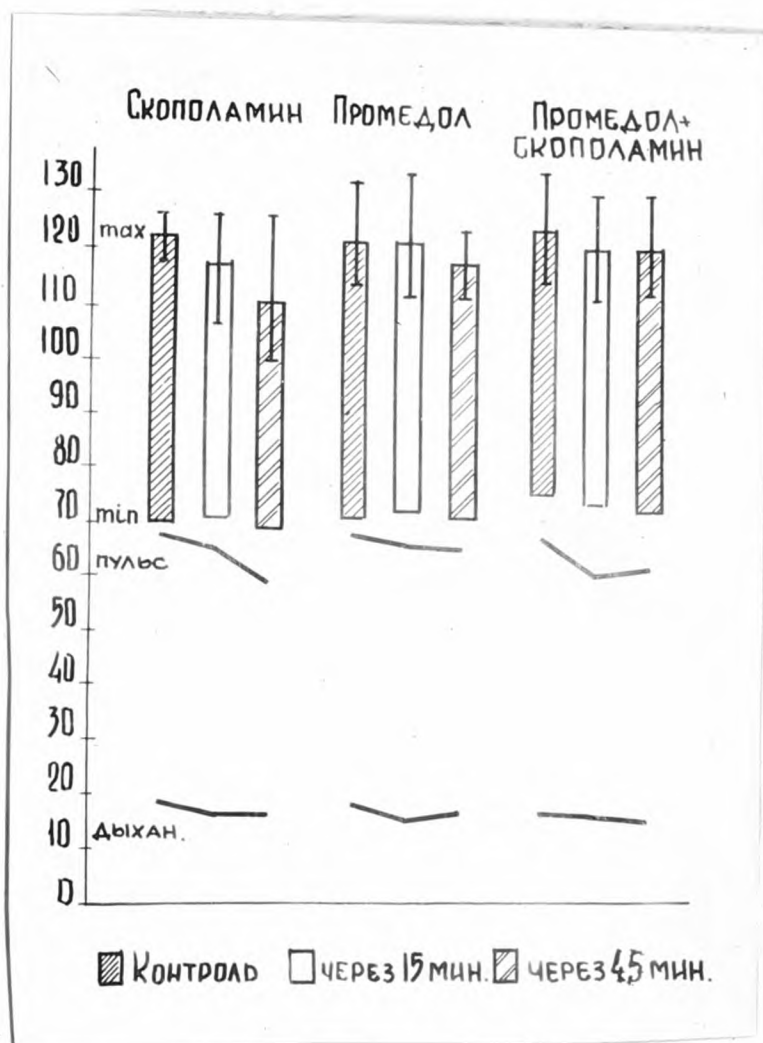


Рис. 102

Изменение кровяного давления, пульса и дыхания после подкожного введения препаратов (средние данные).

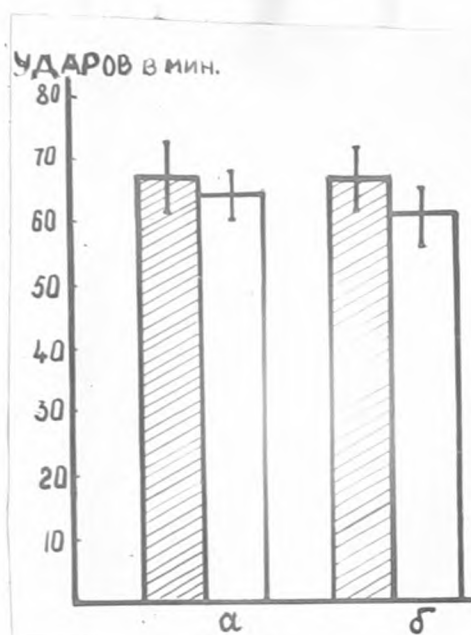


Рис. 103

Пульс как после введения промедола, так и после введения смеси промедол+скополамин изменялся незначительно, как это видно из рисунка 103. В рисунке затрихованные столбцы отражают данные контроля, а незатрихованные — после введения препаратов а) промедола; б) комбинации промедол+скополамин через 45 минут после введения. В отдельных случаях как после введения одного промедола, так и после введения комбинации промедол+скополамин пульс урежался минимум на 2, максимум на 14–15 ударов в минуту.

Дыхание в среднем изменялось очень незначительно. В отдельных случаях оно урежалось на 4–5 дыхательных движений в минуту.

У 3 из 20 испытуемых никаких ощущений не было. У одного больного они отсутствовали как после введения промедола, так и после введения его в комбинации со скополамином, а у двух — только после введения промедола. Ощущения у пациентов были такого же характера, как и от введения морфина и также были выражены сильнее при совместном введении препаратов, чем при раздельном. В 4 сл. (у 3 женщин и 1 мужчины) после инъекции промедола наблюдалась тошнота. После введения смеси препаратов тошноты не было.

При дальнейшем анализе полученных данных выяснилось, что скополамин усиливал анальгетическое действие промедола в 12 случаях из 20, а в 8 исследованиях скополамин или не изменял анальгетического действия промедола, или даже несколько снижал его.

Прежде всего остановимся на разборе той группы больных, у которых скополамин усиливал анальгетический эффект промедола.

Средние данные из числа положительных случаев (12) представлены в рисунке 104

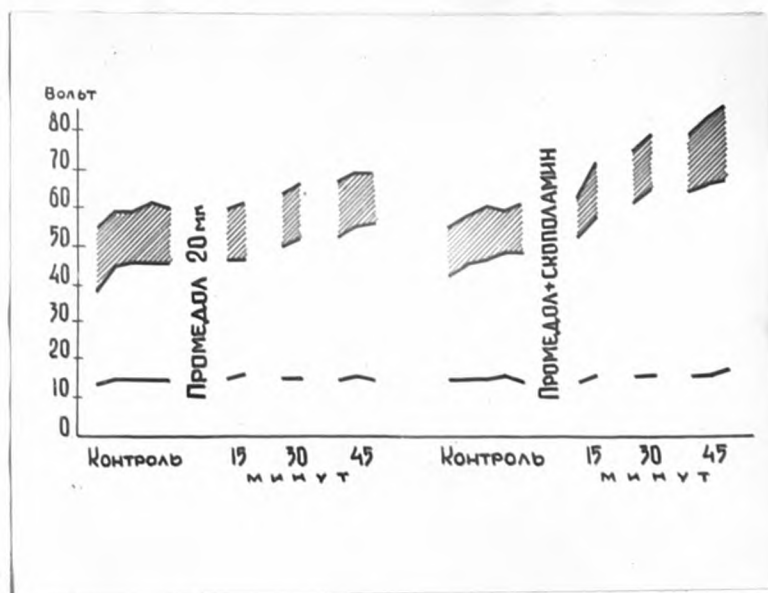


Рис. 104

Изменение сенсорных порогов после введения препаратов (средние из 12 положительных случаев).

Из рисунка видно, что один промедол тактильный порог не изменял, порог боли через 45 минут после введения повышал на 8 вольт, порог выносливости — на 10 вольт по сравнению с исходными данными, а интервал выносливости после введения промедола не изменялся. Через 45 минут после введения комбинации промедол+скополамин тактильный порог также не изменялся, порог боли повышался на 20 вольт по сравнению с контролем, что на 12 вольт больше эффекта одного промедола, порог выносливости повышался на 25 вольт, что на 15 вольт больше действия одного промедола. Интервал выносливости увеличивался на 3

вольты по сравнению с контролем.

Для иллюстрации повышения анальгетической активности промедола скополомином приводим следующую сенсограмму.

Больной М., 37 лет. Поступил в хирургическое отделение по поводу хронического аппендицита. Операция 14.IV.61 года (Рис. 105).

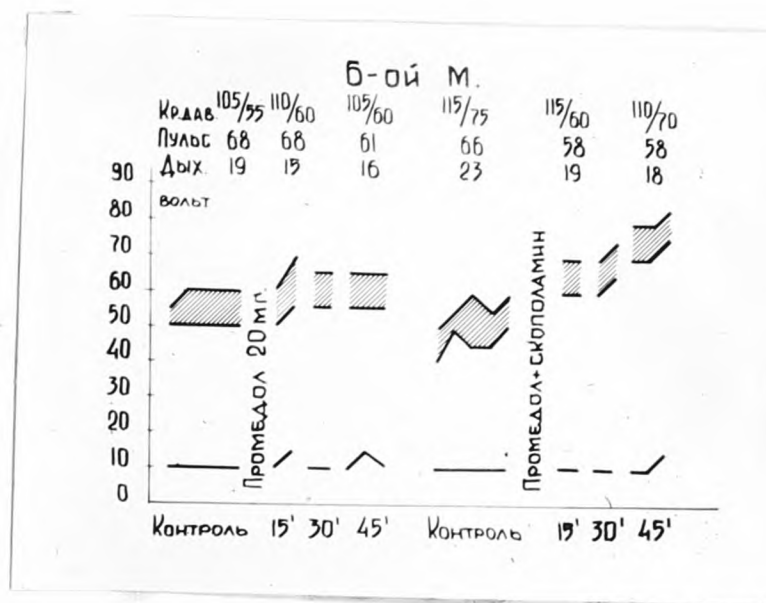


Рис. 105

Из сенсограммы видно, что после введения промедола (через 45 минут) тактильный порог и интервал выносливости не изменялись, а пороги боли и выносливости повышались на 5-6 вольт. После введения комбинации промедол+скополамин повышение порога боли было на 25 вольт, т.е. на 20 вольт больше, а порога

предела выносливости — на 35 вольт по сравнению с контролем, т.е. на 29 вольт больше эффекта одного промедола. Тактильный порог и интервал выносливости не изменялись.

Следовательно, в данном случае анальгезии от промедола практически не наступило, а при введении комбинации промедол+скополамин получено отчетливое анальгетическое действие.

Кровяное давление от промедола изменялось незначительно (75 мм ртутного столба); пульс через 45 минут после введения урежался на 7 ударов в минуту, а дыхание — на 3 дыхательных движения в минуту. После же введения смеси промедол+скополамин кровяное давление существенно не изменялось; пульс урежался на 8 ударов в минуту, а дыхание — на 5 дыхательных движений в минуту.

Ощущения обычного характера были выражены сильнее после введения промедола со скополамином, т.к. через 30 минут после введения больной начал дремать, а после введения промедола небольшое головокружение и слабость были отмечены только в вертикальном положении.

Больной К., 31 года. Диагноз — двухсторонняя паховая грыжа. Операция 19.4.61 года (рис. 106).

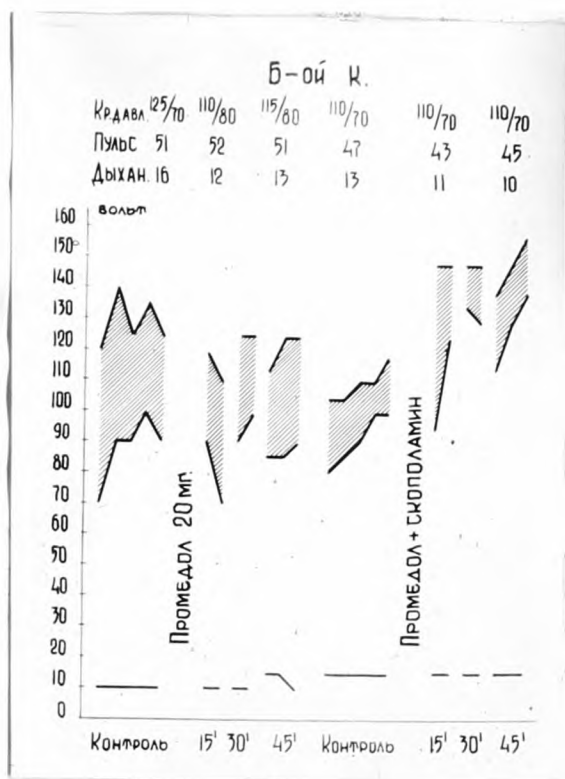


Рис. 106

Из динамической сенсограммы видно, что пороги болевой чувствительности в контроле у больного были высокими, с хорошо выраженной способностью нервной системы подавлять болевое чувство (большой интервал выносливости, равный 41 вольту). После введения промедола уже через 15 минут отмечено снижение порога боли на 8 вольт, порога выносливости — на 14 и уменьшение интервала выносливости на 6 вольт. Через 45 минут снижение порогов болевой чувствительности было выражено меньше, а именно: порог боли стал ниже на 1 вольт по сравнению с контролем, порог выносливости на 8, а интервал выносливости уменьшился на 6 вольт по сравнению с контролем. Тактильный порог через 45 минут стал выше на 3 вольта.

В день операции пороги боли оставались на высоких цифрах (порог боли в среднем из 5 замеров был равен 91 вольту).

а порог выносливости — 110). Интервал выносливости уменьшился по сравнению с первым контрольным исследованием и был равен 19 вольтам.

Несмотря на высокие пороги чувствительности у данного больного, введение промедола со скополамином значительно повышало их. Так порог боли через 45 минут стал выше на 37 вольт, порог выносливости на 40, а интервал выносливости увеличивался на 3 вольта по сравнению с контролем. Тактильный порог не изменялся.

Таким образом, скополамин в этом случае не только коренным образом изменял действие промедола, но и значительно повышал пороги болевой чувствительности.

Максимальное и минимальное кровяное давление через 45 минут после введения промедола снижалось на 10 мм ртутного столба. Пульс не изменился, а дыхание стало реже на 3 дыхательных движения в минуту. После введения комбинации промедол+скополамин кровяное давление оставалось таким же, что и в контроле, пульс становился реже на 2 удара, а дыхание — на 3 дыхательных движения в минуту.

После введения промедола через 45 минут больной начал немного дремать, а в вертикальном положении отмечал небольшое головокружение. После введения промедола со скополамином уже через 15 минут появлялась сонливость и больной стал вяло отвечать на вопросы. Через 30 минут начал дремать, а к концу исследования дремота перешла в сон.

Больная С., 44 лет. Диагноз — правосторонняя паховая грыжа. Операция 22. III. 61 года. (Рис. 107).

После введения промедола на максимуме действия (через 45 минут) порог боли и выносливости повышались на 13 вольт по сравнению с контролем. Тактильный порог и интервал выносливости не изменялись. Промедол+скополамином повышал порог боли на 30 вольт по сравнению с контролем, что на 17 вольт больше действия одного промедола, порог выносливости — на 28 вольт, т.е. на 15 вольт больше. Интервал выносливости уменьшался на 3 вольта по сравнению с контролем. Тактильный порог не изме — нялся.

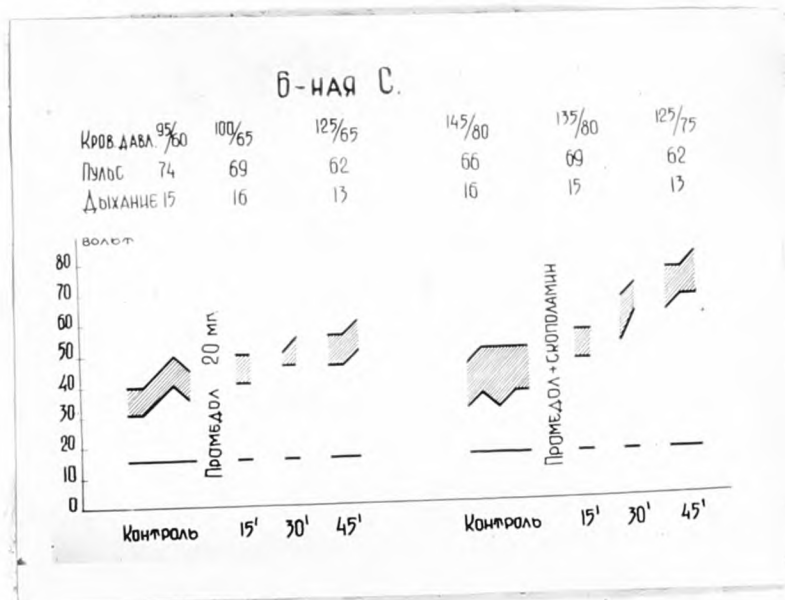


Рис. 107

Кровяное давление после введения промедола повышалось к концу исследования на 30 мм ртутного столба, а минимальное только на 5 мм. Пульс стал реже на 12 ударов, а дыхание — на 2 дыхательных движения в минуту.

Промедол+скополамин, напротив, снижал максимальное кровяное давление на 20 мм ртутного столба, минимальное — на 5 мм. Пульс стал реже на 4 удара, а дыхание — на 3 дыхательных движения в минуту.

После введения промедола наблюдалась общая слабость, чувство тошноты и головокружения только в конце исследования. Ощущение головокружения после введения комбинации промедол+скополамин появлялось уже через 15 минут, через 30 минут присоединились сухость во рту и сонливость. Через 45 минут больная задремала. Головокружение в вертикальном положении было выражено значительно сильнее.

Операция прошла хорошо. Боли больная не чувствовала.

Больная П., 52 лет. Диагноз — правосторонняя паховая грыжа.

Операция 22.II.61 года (Рис.108).

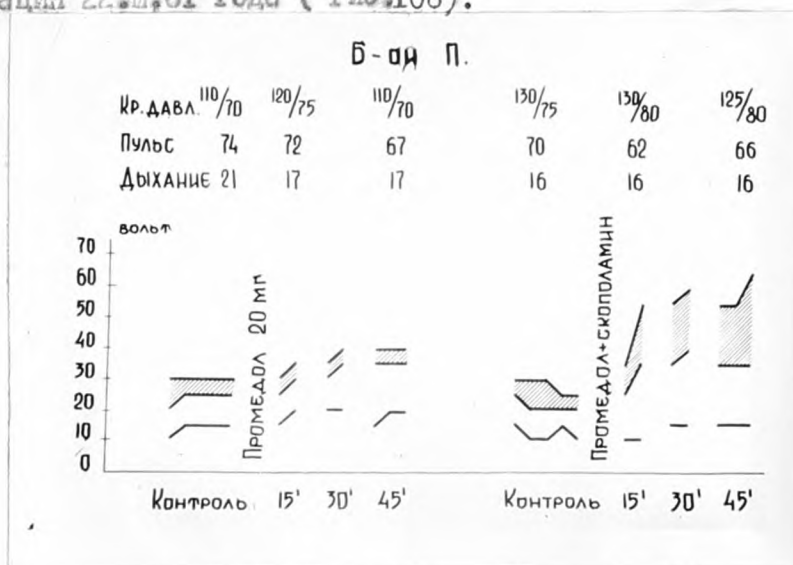


Рис. 108

Из представленного рисунка видно, что один промедол повышал тактильный порог на 4 вольт, порог боли — на II, порог выносливости — на 10 по сравнению с контролем. Интервал выносливости не изменялся. После введения промедола со скополамином эффект получался более отчетливый, а именно: тактильный порог повышался на 3 вольт, порог боли — на 14 вольт, порог выносливости — на 30, интервал выносливости увеличивался на 16 вольт.

Таким образом, скополамин у данной больной повышал анальгетическую активность промедола на пороге боли на 3 вольт, на пороге выносливости — на 20 вольт, по сравнению с действием одного промедола. Интервал выносливости стал выше на 16 вольт.

Промедол не изменял кровяное давление, но вызывал урежение пульса на 7 ударов и дыхания — на 4 дыхательных движения в минуту (через 45 минут). Промедол+скополамин изменял кровяное давление не существенно. Пульс урежался на 4 удара в минуту, а дыхание не изменялось по сравнению с контролем.

После введения промедола легкое головокружение наблюдалось только в вертикальном положении. После введения промедола со скополамином уже через 15 минут больная стала жаловаться на сонливость и к концу исследования задремала. Кроме того, на наблюдавшееся у женщины волнение и дрожание рук перед исследованием исчезало после введения комбинации промедол+скополамин.

Во вторую группу, состоящую из 8 человек, отнесены больные, у которых скополамин не усилил анальгетического действия промедола.

Динамическая сенсограмма больного У, 53 лет иллюстрирует отрицательное действие скополамина на анальгетическую активность промедола.

Диагноз — левосторонняя паховая грыжа. Операция 14.IV.61 года (Рис. I09).

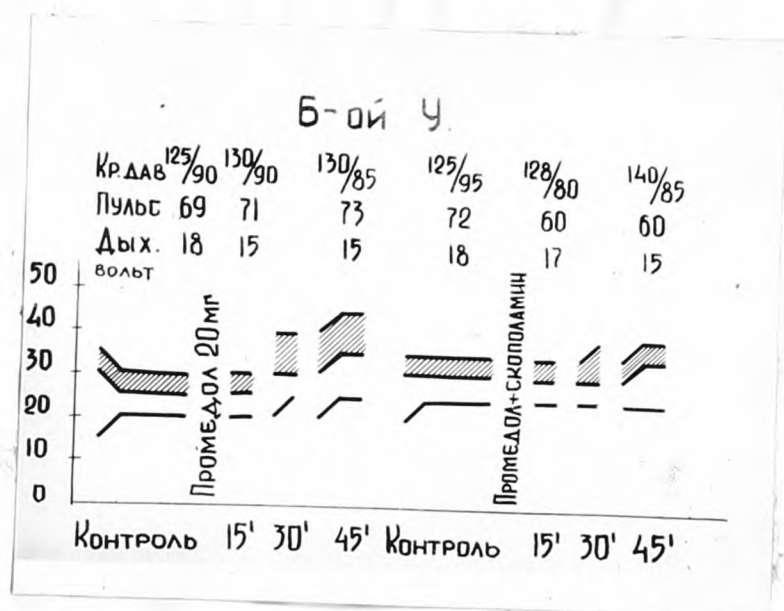


Рис. I09

Из рисунка видно, что после введения одного промедола тактильный порог по сравнению с исходными данными повышался на 4 вольта, порог боли — на 7, порог выносливости — на 12, а интервал выносливости увеличивался — на 5 вольт. После введения комбинации промедол+скополамин получено повышение тактильного порога на 1 вольт по сравнению с контролем, т.е. на 3 вольта меньше по отношению к действию одного промедола, порог боли — на 3 вольта, т.е. на 4 вольта меньше, порог выносливости — на 3 вольта, т.е. на 9 вольт меньше по сравнению с действием одного промедола. Интервал выносливости не изменялся по сравнению с контролем.

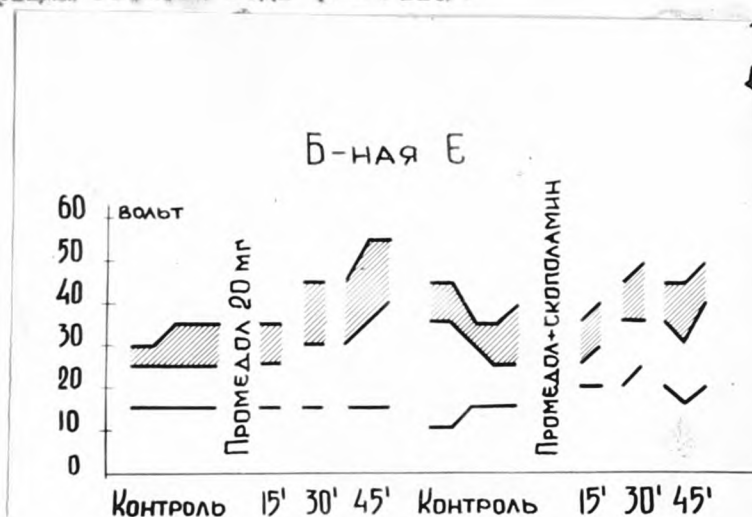
Промедол не изменял кровяное давление, но учащал пульс на 4 удара в минуту и уменьшал число дыхательных движений на 3 в минуту (через 45 минут после введения). Промедол+скополамин через 45 минут вызывал повышение максимального кровяного давления на 15 мм ртутного столба и снижение минимального — на 10 мм. Пульс стал реже на 8 ударов, а дыхание на 3 дыхательных движения в минуту.

Через 15 минут после введения промедола появлялись ощущения слабости и сонливости, которые к концу исследования перешли в дремоту. В вертикальном положении головокружение и слабость усиливались. После инъекции смеси промедол+скополамин сонливость появлялась через 30 минут. В вертикальном положении присоединилось еще незначительное головокружение.

Таким образом, от введения промедола у данного больного все ощущения были сильнее, чем от введения промедола со скополамином.

Больная Е., 42 лет. Диагноз — Hallux valgus

Операция 31.12.61 года (Рис. 110).



Из представленной сенсограммы видно, что после введения промедола тактильный порог не изменялся, порог боли повышался на 10 вольт, порог выносливости — на 18, а интервал выносливости увеличивался на 7 вольт по сравнению с контролем.

Промедол+скополамин через 45 минут после введения повышал тактильный порог и порог боли на 5 вольт, порог предела выносливости — на 7 вольт по сравнению с контролем, а интервал выносливости увеличивал на 2 вольта.

Следовательно, у данной больной промедол со скополамином вызывал меньшую анальгезию, чем после введения одного промедола.

Кровяное давление и пульс после введения промедола не изменялись, а дыхательных движений становилось меньше на 4 в минуту. Промедол+скополамин также не изменял кровяное давление, пульс уменьшался на 5 ударов в минуту, а дыхание урежал на 6 дыхательных движений в минуту.

Ощущения обычного характера были выражены сильнее после введения комбинации препаратов.

Операция прошла хорошо, боли больная не чувствовала.

Из разобранного материала можно заключить, что после введения как одного промедола, так и после введения промедола со скополамином тактильный порог и интервал выносливости в среднем изменялись не существенно. Порог боли и порог предела выносливости, как правило, повышались, и действие проявлялось по типу пассивной анальгезии. Скополамин в большинстве наблюдений (в 12 из 20) усиливал анальгетическую активность промедола.

В большинстве наблюдений гемодинамические показатели изменялись незначительно. Они не имели существенных отличий как после введения промедола, так и после введения комбинации промедол+скополамин.

Головокружение и сонливость после введения промедола со скополамином наступали раньше и были выражены сильнее, чем при раздельном введении препаратов.

ВЫВОДЫ:

1. У человека скополамин при внутримышечном введении в дозе 0,5 мг усиливает анальгетическое действие морфина и промедола, вызывая анальгезию преимущественно пассивного типа; из 20 наблюдений усиление анальгетической активности морфина наблюдалось в 13 случаях, а промедола — в 12.
2. Обезболивающее действие комбинации скополамин+морфин выражено несколько сильнее, чем комбинации скополамин+промедол.
3. Морфин, промедол и их комбинации со скополамином при внутримышечном введении не вызывают существенных изменений кровяного давления, пульса и дыхания.
4. Комбинированное применение скополамина с анальгетиками группы морфина вызывает усиление седативного действия.
5. Применение скополамина с анальгетиками группы морфина в клинических условиях для потенцирования наркоза или местной анестезии рационально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль носит защитный характер до тех пор, пока сигнализирует о грозящей опасности. Как только сигнал отмечен сознанием и опасность устранена, боль, как физиологический сигнал, становится излишней (Г.Н.Кассиль, 1958).

Если боль не прекращается после выполнения сигнальной функции, она вызывает в организме ряд патологических изменений. Так, например, она угнетает психику, истощает организм, нарушает его сопротивляемость к вредоносным воздействиям и, в конечном итоге, может вызвать состояние шока (С.М.Дионесов, 1958).

Установлено, что болевые раздражения повышают тонус симпатической и парасимпатической нервной системы, поэтому некоторое подавление реактивности этих систем медикаментозными средствами во время операции является ценным моментом. Исходя из этого, холинолитикам отводится важное место в лекарственном арсенале врача - анестезиолога.

За последнее время привлекли к себе внимание препараты, обладающие центральным холинолитическим действием, т.к. они снижают передачу нервных импульсов в центральной нервной системе и усиливают эффект анальгетиков.

К группе центральных холинолитиков относится и скополамин, изучению которого посвящена настоящая работа, т.к. вопрос об анальгетической активности его до сих пор окончательно не выяснен и применение его в анестезиологии основано больше на клиническом опыте и традиции.

В основу работы был положен принцип сравнительно-фармакологического исследования. Изучение проводилось вначале в эксперименте на животных, а затем в исследовании на человеке и клинико-фармакологически.

Для наблюдения за изменением порогов боли у животных (белые крысы) мы пользовались методикой механического раздражения (давления), электрического раздражения и методикой хрониксиметрии в разработанных на кафедре вариантах. Скополамин вводился подкожно в разных дозах от 0,01 мг/кг до 500 мг/кг. Данные изменения порогов боли у крыс после введения скополамина подвергались статистической обработке, показавшей недостоверность этих изменений.

После введения препарата у белых крыс наступало двигательное возбуждение, зависящее от дозы. С увеличением дозы сила и продолжительность возбуждения возрастали. На наличие возбуждения не только у крыс, но и у других видов животных после введения скополамина имеются указания в литературе (К.Л.Павлов; Е.Фрёнер; Н.В.Саватеев и др.).

Скополамин оказался мало токсичным для белых крыс, т.к. от введения очень больших доз его (500 мг/кг) гибели крыс не наблюдалось. Также многие авторы отмечали высокую устойчивость и других видов животных к скополамину (R.Ernst ; К.Л.Павлов, Е.Фрёнер и др.).

Изучение действия скополамина на человека нами проведено на 20 испытуемых. Из них 10 были студенты-добровольцы, которым скополамин давался внутрь в дозе 0,3 мг и мотосенсографически записывались пороги болевой чувствительности и моторная рефлекторная реакция пальцев правой руки через 30-60 и 90 минут.

В шести случаях пороги болевой чувствительности не изменялись, в двух понижались, а в двух повышались по сравнению с контролем.

В серии клинико-фармакологических исследований десяти больным в хирургической клинике скополамин вводился подкожно в дозе 0,5 мг во время предоперационной подготовки. Кроме наблюдения за изменением порогов боли, у больных измеряли кровяное давление, подсчитывали пульс и дыхание. В 7 из 10 случаев пороги боли у них не изменялись, в двух понижались на 3-12 вольт через 30 минут после введения скополамина и только в одном повышались по сравнению с контролем. Причем это повышение было в среднем на 3-9 вольт.

Таким образом, в большинстве случаев (в 17 из 20) пороги боли после введения скополамина или не изменялись или даже снижались, и только в трех случаях (15%) отмечалось повышение порогов болевой чувствительности. На этом основании, мы полагаем, что скополамин и в исследовании на человеке не обладает самостоятельной анальгетической активностью.

J.W. Dundee с соавторами у людей также не получили обезболивающего действия после введения гиосцина или атропина. В.М.Виноградов и П.К.Дьяченко указывают на отсутствие анальгетических свойств у скополамина.

Как в условиях лаборатории, так и в клинике мы обращали внимание на наличие ощущений у испытуемых после введения скополамина. У 11 из 20 (у 4 после приема скополамина внутрь и у 7 при подкожном введении) наблюдалось головокружение, жажда, сухость во рту, сонливость. В вертикальном положении головокружение, как правило, усиливалось.

Кровяное давление после введения скополамина снижалось статистически не существенно. Пульс статистически значимо

урежался. Данные гемодинамики, полученные нами, соответствовали описанным в литературе (Н.Б.Цветкова, А.М. Ostfeld с соавторами и др.).

Количество дыхательных движений почти не изменялось по сравнению с контролем.

Не получив обезболивающего действия от введения скополамина, мы перешли к изучению роли его при комбинированном применении с морфином или промедолом — препаратами, с которыми он обычно применяется перед оперативным вмешательством.

Прежде всего нами изучено взаимоотношение скополамина с анальгетиками группы морфина на животных (белых крысах), а уже затем мы приступили к клинико-фармакологическому исследованию.

Для выявления действия скополамина на анальгетическую активность морфина и промедола на животных нами была использована методика механического раздражения (давления). Всего было проведено 480 опытов.

Анальгетики вводили в двух дозах: пороговой (морфин 2 мг/кг, промедол 1 мг/кг) и удвоенной пороговой (морфин 4 мг/кг, промедол 2 мг/кг). В комбинации с указанными дозами морфина изучалось 6 доз скополамина, а в комбинации с промедолом — 4 (от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг).

При анализе полученного материала учитывались постоянство и сила анальгетического действия изучаемых веществ, а также начало появления анальгезии и ее продолжительность. Полученные данные обрабатывались статистически.

Выяснилось, что действие скополамина на анальгетическую активность морфина и промедола зависело от дозы. Малые дозы скополамина (0,01 и 0,1 мг/кг) вызвали явления антагонизма по отношению обезболивающего действия анальгетиков группы морфина. Более отчетливые явления антагонизма наблюдались с пороговыми дозами анальгетиков. С увеличением дозы морфина и промедола в два раза явления антагонизма уменьшались.

С увеличением дозы скополамина (1 мг/кг и выше) явления антагонизма полностью исчезали, т.к. после введения скополамина в дозах 1-5 и 10 мг/кг ни по одному показателю не отмечено проявлений антагонизма. Даже, напротив, при сочетании скополамина в дозах 5 и 10 мг/кг с пороговой дозой морфина ускорялось наступление обезболивающего действия этой дозы морфина.

В комбинации же с удвоенной пороговой дозой промедола скополамин в дозе 10 мг/кг увеличивал количество опытов с предельным для методики механического раздражения повышением порогов боли (100 мм давления ртутного столба) и удлинял время пребывания порогов боли на этом уровне, а также продолжительность анальгезии.

При комбинации указанных доз скополамина (5 и 10 мг/кг) с удвоенной пороговой дозой морфина синергизма в наших опытах не отмечено, однако в литературе нам встретилась работа J. Knoll и E. Komlós, которые в эксперименте на мышах с помощью контактной термометодики установили повышение болеутоляющего действия морфина в дозах от 1 до 5 мг/кг при сочетании со скополамином в дозе 5 мг/кг.

На увеличение анальгетической активности морфина и промедола при сочетании с новыми холинолитиками (амизил, апрофен, дипрофен и др.) указывала в своей работе и С.С.Либерман, 1962. Причем автор подчеркнула, что это увеличение анальгетической активности наиболее выражено при сочетании с препаратами, обладающими ⁹большим центральным М-холинолитическим действием.

Ввиду того, что в некоторых работах (А.М.Русанов, В.М.Виноградов и П.К.Дьяченко, J.Sakai ; J.Fujii) ингибиторный механизм действия большинства холинолитиков связывается с конкуренцией их с ацетилхолином, мы сочли возможным, полученные от сочетания со скополамином изменения анальгетической активности морфина и промедола, объяснить общей биологической закономерностью, установленной В.М.Карасиком еще в 1945 году. В основе данной закономерности лежат взаимоотношения между агентами, участвующими в реакции с одной и той же биохимической структурой и конкурирующими за реакцию с этой структурой, в результате большие концентрации одного из конкурентов подавляют рецепцию другого, меньшие концентрации способствуют ей.

Отсюда следует, что малые дозы холинолитических препаратов (атропин, скополамин) повышают рецептивные свойства и реактивность холинэргических структур к естественному ацетилхолину (холиносенсибилизирующий эффект), а большие подавляют рецепцию (холинолитический эффект).

Таким образом, возникающие в холинэргических структурах конкурентные отношения изменяют анальгетическое действие морфина и промедола.

За последнее время особое значение придается действию наркотиков на процесс окислительного фосфорилирования, т.к. разобщение этого процесса приводит к нарушению синтеза макроэргических соединений, а следовательно, и к снижению образования ацетилхолина клетками мозга. Причем этот феномен предупреждается добавлением в среду аденозинтрифосфата (Э.Б.Арушанян, В.М. Виноградов и П.К.Дьяченко).

В дополнение к изложенному выше, можно привести, встретившиеся нам в литературе, ряд работ, в которых в результате действия морфина обнаруживали снижение содержания ацетилхолина (W. Schaumann, В.Ф.Дунаева с соавторами).

Возбуждение у крыс, вызываемое скополамином, ослаблялось при комбинации с удвоенными пороговыми дозами морфина или промедола.

Итак, скополамин не повышал существенно порогов боли ни в эксперименте на животных, ни в исследовании на человеке, а при комбинации с анальгетиками группы морфина в опытах на белых крысах вызывал больше явления антагонизма, поэтому было необходимо изучить взаимоотношения скополамина с анальгетиками группы морфина клинико-фармакологически.

Эффективность комбинированного применения скополамина с анальгетиками группы морфина изучалось нами в период премедикации на 40 хирургических больных, и полученные данные сравнивались с действием одних анальгетиков у тех же самых больных в период подготовки их к операции. Всего проведено 80 исследований.

Препараты вводились внутримышечно в дозах, принятых клиницистами, а именно: морфин 10 мг, промедол 20 мг, скополамин 0,5 мг

Для контроля за изменением болевой чувствительности мы пользовались методикой сенсографии. После введения препаратов исследование проводилось через 15, 30 и 45 минут.

В результате получено усиление анальгетического действия морфина и промедола при сочетании их со скополамином.

Средние данные изменения порогов боли после введения одних анальгетиков и в комбинации со скополамином на максимальное действие (через 45 минут) представлены на рисунке III.

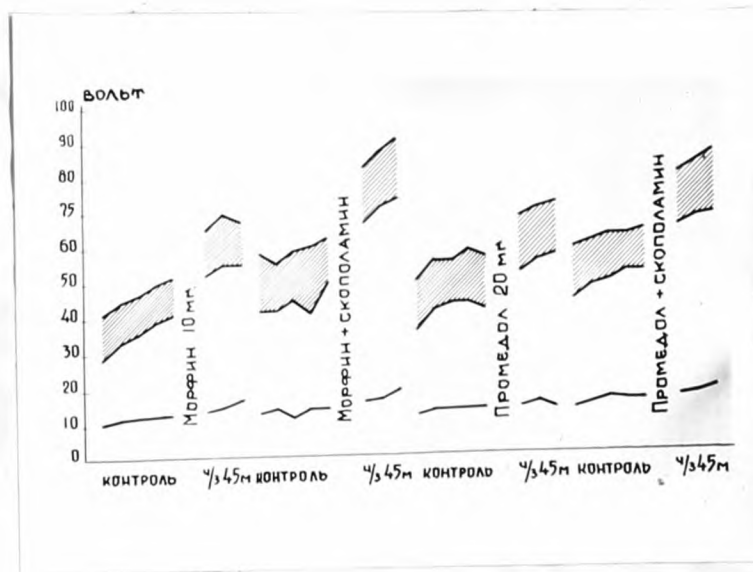


Рис. III

Из рисунка видно, что тактильный порог не изменялся. Порог боли морфин в сочетании со скополамином повышал на 26 вольт, что на 7 вольт больше эффекта, вызываемого введением одного морфина; порог предела выносливости повышался на 28 вольт, т.е.

на 8 вольт больше, а при комбинации с промедолом порог боли нарастал на 5 вольт, а порог выносливости — на 6 вольт.

Следует отметить, что скополамин не во всех случаях усиливал анальгетическое действие морфина и промедола. Так, из 20 наблюдений в 13 скополамин усиливал анальгетическое действие морфина, а в 7 — комбинация морфин+скополамин вызывала так же повышение порогов боли, как и после введения одного морфина. Подобное явление наблюдалось и после введения комбинации промедол+скополамин, т.к. скополамин в 12 случаях из 20 усилил анальгетическое действие промедола, а в 8 пороги боли после введения комбинации промедол+скополамин соответствовали таковым после введения одного промедола.

Средние данные из числа положительных случаев представлены на рисунке II2.

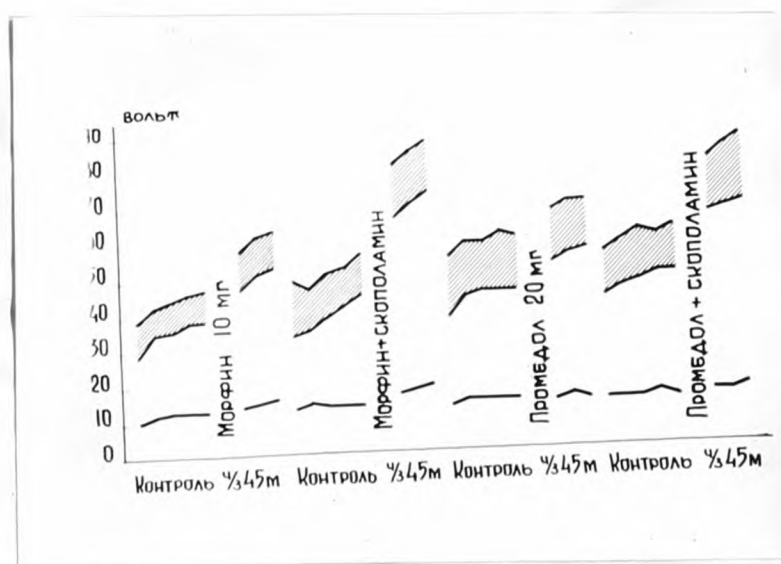


Рис. II2.

При сравнении положительных случаев, скополамин более существенно увеличивал анальгетическое действие морфина. Так порог боли стал выше на 16 вольт по сравнению с эффектом одного морфина, порог выносливости — на 17, а при комбинации скополамина с промедолом порог боли повышался на 12, порог выносливости — на 15 вольт.

Таким образом, обезболивающий эффект морфина усиливался скополамином несколько больше, чем промедолом. Интервал выносливости почти во всех случаях изменялся незначительно. Следовательно, действие как одних анальгетиков, так и в комбинации со скополамином развивалось по типу пассивной анальгезии.

Выше сообщалось, что после введения скополамина у людей наблюдалось головокружение, сонливость, жажда и сухость во рту. После инъекции морфина или промедола, кроме головокружения, слабости и сонливости, в двух случаях была рвота и в 9 тошнота. После введения анальгетиков со скополамином головокружение, слабость и сонливость усиливались, а рвоты и тошноты не было отмечено ни в одном случае.

В работе Н.С. Wolff с соавторами (1940) также указано на то, что сонливость, шаткая походка, сухость во рту и другие явления усиливались при сочетании скополамина с морфином. Однако авторы, определяя с помощью теплового раздражения изменение болевой чувствительности после введения морфина в дозе 8 мг и комбинации морфин 8 мг+скополамин 0,4 мг, не получили усиления обезболивающего действия морфина скополамином. Эффект от введения указанной дозы морфина был лучшим,

чем при введении его совместно со скополамином. Скополамин также не удлинял продолжительность действия морфина. Исходя из этого, авторы полагают, что комбинация может использоваться только для усиления сна и релаксации.

Разделяя полностью мнение указанных авторов в отношении усиления сонливости и других проявлений действия морфина скополамином, мы не можем согласиться со второй частью их работы, т.к. наши данные указывают и на усиление анальгетической активности 10 мг морфина скополамином в дозе 0,5 мг.

Разногласие в полученных результатах можно, вероятно, объяснить различием применяемых доз, а возможно и различием методики обследования.

В наших исследованиях, кроме наблюдения за изменением порогов боли и общим поведением больных, измерялось кровяное давление, подсчитывались пульс и дыхание до и после введения как одних анальгетиков, так и в комбинации со скополамином у тех же самых больных (Рис. II3).

Из рисунка видно, что дыхание не изменялось. Максимальное кровяное давление снижалось статистически не достоверно. Минимальное кровяное давление удерживалось на том же уровне, что и в контроле. Пульс после введения скополамина статистически значимо урежался, а после введения одних анальгетиков почти не изменялся. После же введения комбинации анальгетиков со скополамином пульс урежался незначительно (Рис. II4)

Полученные нами изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания соответствуют описанным в литературе Н.Н. Loeschke с соавторами (1952); H.S Tesoriere (1959); A.M. Ostfeld и A. Aruguete и другие.

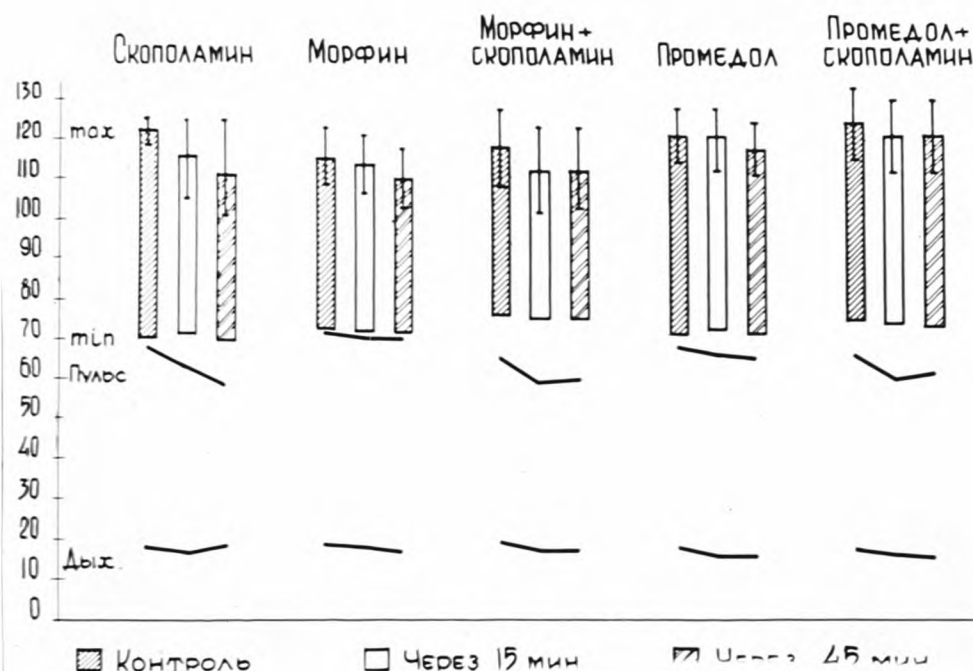


Рис. II3

Изменение кровяного давления, пульса и дыхания после введения препаратов.

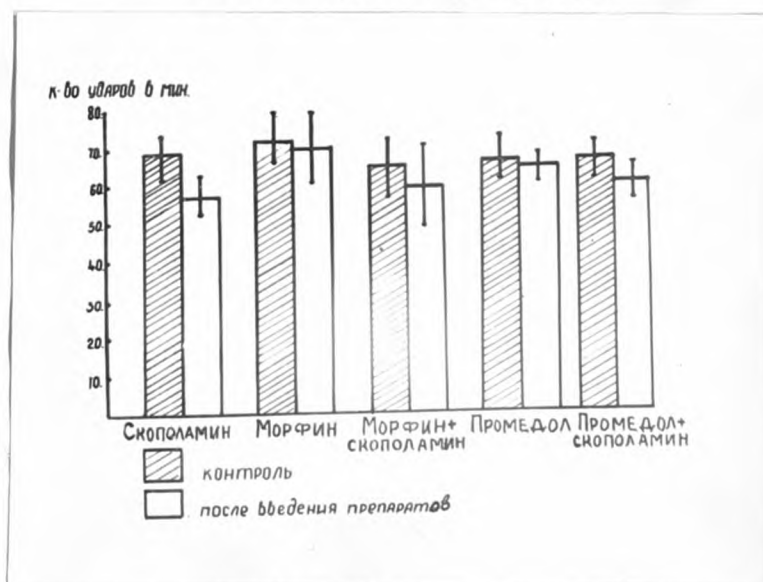


Рис. II4

Статистические данные изменения пульса после введения препаратов.

Итак, скополамин, судя по нашим данным, хотя и не обладает самостоятельным обезболивающим действием, способен усиливать анальгетический эффект морфина и промедола у людей в принятых для целей премедикации дозах (0,5 мг), что является, несомненно, очень ценным качеством скополамина для анестезиологии.

Кроме того, скополамин в этой дозе не только сам вызывает седативное действие, но еще усиливает таковое морфина и промедола, устраняя одновременно побочные качества этих препаратов (рвоту, тошноту).

Состояние же сердечно-сосудистой системы и дыхание при комбинации скополамина с анальгетиками группы морфина существенно не изменяется, что также важно при оперативном вмешательстве.

Из сказанного вытекает заинтересованность холинэргических структур в формировании болевого чувства у человека, поэтому, наряду с адренолитическими средствами, скополамин, как центральный холинолитик, должен занять прочное место в составе "литических смесей" для проведения умеренной нейроплегии.

Приведенные данные дают нам право считать, что скополамин заслуживает более широкого применения в медицинской практике в различных областях анестезиологии.

ВЫВОДЫ:

1. Скополамин не обладает самостоятельной аналгетической активностью.

- а) Скополамин при подкожном введении белым крысам в дозах 0,01 мг/кг до 500 мг/кг не вызывает повышения порогов боли.
- б) Скополамин в исследовании на человеке методикой сенсографии не оказывает обезболивающего действия.

2. Закономерности комбинированного действия скополамина с морфином и промедолом сложны и зависят от сравнительно-фармакологического фактора и количественных моментов. В опытах на белых крысах методикой механического раздражения нами установлены антагонистические и синергетические отношения в зависимости от дозы препаратов. Кроме того, скополамин вызывает возбуждение у крыс.

а) Антагонизм установлен между малыми дозами скополамина (0,01 и 0,1 мг/кг) и пороговыми и удвоенными пороговыми дозами анальгетиков группы морфина.

б) С увеличением дозы морфина и промедола в два раза явления антагонизма уменьшаются.

в) С увеличением дозы скополамина (1 мг/кг и выше) явления антагонизма полностью исчезают.

г) Установлен синергизм между большой дозой скополамина (10 мг/кг) и удвоенной пороговой дозой промедола (2 мг/кг).

д) Пороговые дозы морфина и промедола не уменьшают возбуждения у крыс, вызываемого скополамином. Удвоенные пороговые дозы анальгетиков снижают его.

3. В исследовании на человеке (клинико-фармакологически) скополамин при внутримышечном введении в дозе 0,5 мг дает синергетические отношения, усиливая анальгетическое действие морфина и промедола. Эффект не 100%.

4. Комбинация морфина и промедола со скополамином у людей вызывает анальгезию преимущественно пассивного типа с преобладанием повышения порогов боли без нарастания интервала выносливости.

5. Скополамин не изменяет существенно кровяного давления и дыхания, но вызывает некоторое урежение пульса. Морфин, промедол и их комбинация со скополамином при внутримышечном введении не вызывают существенных изменений кровяного давления, пульса и дыхания.

6. Скополамин в дозе 0,5 мг, морфин — 10 мг, промедол — 20 мг у людей вызывают седативное действие. При комбинированном применении скополамина с анальгетиками группы морфина седативное действие усиливается.

7. Скополамин устраняет побочное действие морфина и промедола (рвоту, тошноту).

Указанные дополнительные моменты ценны для анестезиологии.

8. Применение скополамина в дозе 0,5 мг в комбинации с анальгетиками группы морфина в клинических условиях рационально.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. АБРАХАНОВ А.А. - XI съезд российских хирургов, 1911 г. стр. 59
2. АЛЕКСАНДЕР Г.А. - Осложнения при лекарственной терапии, Медгиз, 1958.
3. АНИЧКОВ С.В. и ДЕНИСЕНКО П.П. - Холинолитики центрального действия и возможности их клинического применения. В кн. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, Медгиз, 1962, 5-16.
4. АНОСОВ Н.Н. - К механизму фармакологического воздействия на холинэргические структуры центральной нервной системы при гиперкинезах и нарушениях мышечного тонуса. В кн. Неврологические проблемы, Ленинград, 1960, 32-40.
5. АНОСОВ Н.Н. - Общие принципы применения лекарств холинолитического действия в невропатологии. Ж. Невропат. и псих., 1960, 60, 1, 29.
6. АРУШАНЯН Э.Б. - О механизме влияния морфина и промедола на некоторые виды надсегментарного торможения. В кн. Исследование по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, 108-115.
7. АРУШАНЯН Э.Б. - О влиянии морфина и налорфина на содержание лабильных фосфорных соединений в головном мозгу. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1961, 1, 60-63.
8. БАБЕНКОВА М.П. - Скополамин-пантопонный полунаркоз при обезболивании родов. Ж. Акуш. и гинек., 1936, 9, 1056.
9. БАБЕНКОВА М.П. - Скополамин-пантопонный полунаркоз при обезболивании родов. Обезболивание родов. Сб. статей, Воронеж, 1937, 63.
10. БАТРАК Г.Е. и ФРЕЙДЛИН А.З. - Влияние морфинно-эфирного наркоза на потребление сахара крови корой головного мозга. Физиол. ж. (Киев), 1958, 4, 3, 345.
11. БЕЛЕНЬКИЙ М.Л. - Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Изд. АН. Латв. ССР, Рига, 1959.
12. БЕЛОШАПКО П.А. - 1000 случаев обезбоживания родов. Сб. научных трудов, 1938, 1, 105.

13. БЕРИНГЕР Ю.В. и ЗЫКОВ А.А. - Краткое практическое руководство по обезболиванию. Медгиз, 1958.
14. БЛАГОВЕЩЕНСКИЙ В.А. - К вопросу о значении для организма совместного действия физиологически сходных ядов. Дисс. СПб., 1903.
15. БЫВАЛЬЦЕВА Г.М. - Обезболивание родов по материалам акушерской клиники Ижевского медицинского института, 1949, 8, 241.
16. БЫХОВСКИЙ Г.Б. - Задачи обезболивания. Ж. Врачебное дело, 1929, 23, 139.
17. ВАЛЬДМАН А.В. - Влияние наркотиков, аналептиков и холинэргических веществ на течение некоторых рефлекторных реакций. Автореферат канд. дисс., Лен., 1950.
18. ВАЛЬДМАН А.В. - Влияние фармакологических веществ на проведение возбуждения по специфической и диффузной афферентным системам. В кн. Новые данные по фармакологии и синаптической передачи, Л. 1958.
19. ВАСАР Э.Ф. - Об изменении реактивности организма на фоне действия холино и адренолитических веществ при общем охлаждении (эксперим. фармак. исслед.) Автореф. канд. дисс. Г. Тарту, 1960.
20. ВЕРШИНИН Н.В. - Фармакология, 1933.
21. ВИНОГРАДОВ В.М., ДБЯЧЕНКО П.К. - Основы клинической анестезиологии, Медгиз, 1961.
22. ВОЛЬВОВСКАЯ П.С. - Обезболивание родов за 1936 год в Уманской больнице. Ж. Акуш. и гинек., 1938, 3, 97.
23. ГАЛАКТИОНОВ А.И. - 2600 случаев обезболивания родов. Ж. Акуш. и гинек., 1938, 3, 92.
24. ГЕЙНАЦ В.Н. - О скополаминовом наркозе. Ж. Русский хирург. архив, 1902, кн. 6, 1192.
25. ГЕНТЕР Г.Г. - Обезболивание родов. Советский врач. ж., 1936, 7, 483.
26. ГЕРАСИМЕНКО И.И., РАБИНОВИЧ М.С. и ГАРИНА М.И. - Новый источник промышленного получения скополамина. Ж. Медиц. промышл. СССР, 1950, 6, 14-18.
27. ГИЛЕВИЧ Ю.С. - К вопросу о применении нейроплегических веществ в хирургии (эксперим. исслед. В сб. Обезболивание и нарушение кровообращения при хирургических операциях. Краснодар. "Сов. Кубань", 1958, 150-182.

28. ГИЛЕВИЧ Ю.С. - К вопросу о применении нейроплегических веществ в хирургии.
Ж. Хирургия, 1959, 6, 26.
29. ГОЛЯХОВСКИЙ Н.В. - Антагонистические отношения атропина и скополамина к ареколину при действии на центральную нервную систему.
Ж. Фарм. и токс., 1948, II, I, 8-II.
30. ГОРБАШЕВА М.П. - Оценка скополамина как анальгетика в сравнительно-фармакологическом освещении.
В кн. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961, 64-66.
31. ГОРБАШЕВА М.П. - Оценка скополамина как анальгетика в сравнительно-фармакологическом освещении (экспериментальные данные).
В кн. сб. трудов, 35. Свердловск, 1962, стр. 85-91.
32. ГОРБАШЕВА М.П. - Оценка скополамина как анальгетика в сравнительно-фармакол. освещении (клинико-фармаколог. исслед.)
В кн. сб. трудов, 35, Свердловск, стр. 91-96.
33. ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ СССР. IX, 1961, Медгиз.
34. ГРАМИНИЦКИЙ М.И. - Учебник фармакологии, 1940.
35. ГРЕКОВ И.И. - О современном состоянии вопроса об усыплении и обезболивании при хирургических операциях.
XI съезд русских естествоиспытателей и врачей 1901;
Ж. Врач, 1903, 6. 232.
36. ГРИГОРЯН А.И. - Наблюдения над скополамин-морфий-хлороформным наркозом.
Врач. газета. 1911, № 31, 1012-1014.
37. ГУСЫНИН И.А. - Токсикология ядовитых растений,
Сельхозгиз. Москва, 1951.
38. ДАНИЛОВ А.Ф. - Влияние различных лекарственных веществ на действие дитилина.
В кн. Физиолог. роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ,
Ленинград, 1957, 406-413.
39. ДЕЛИЦИН С.Н. - Общее и местное обезбоживание.
Кн. Русская хирургия, отд. У, СПб, 1904.
40. ДЕНИСЕНКО П.П. - Фармакология центральных холинолитиков.
Ж. Вестник АМН СССР, 1960, 2, 20.

41. ДЕНИСЕНКО П.П. - Экспериментальное обоснование применения центральных холинолитиков в практической медицине. Вестн. АМН СССР, 1962, 3, 48-58.
42. ДИВАВИН Л.А. - XI съезд российских хирургов, 1911, стр. 58.
43. ДИВАВИН Л.А. - К вопросу о пантопон-скополаминовом наркозе вообще и в сочетании с местной анестезией, в частности, М, 1913.
44. ДИВАВИН Л.А. - Прения по докладам 3 Всеукраинского съезда хирургов, 1928, стр. 179.
45. ДИОНЕСОВ С.М. - Боль. Влияние болевых раздражений на жизнедеятельность организма, Благовещенск, 1958.
46. ДОЗОРЦЕВА П.М. и МОРОЗОВА А.Н. - Экспериментальная проверка обезболивающих средств при родах - обезболивание родов. Материалы научн. конф. врачей, 1938, 152.
47. ДОЗОРЦЕВА П.М. и МОРОЗОВА А.Н. - К вопросу фармакодинамики ликера "С" (скополамин с папаверином) в условиях беременного организма животного. Ж. Акуш. и гинек., 1938, 4, 29-34.
48. ДОНЕЦКИЙ В.Т. - Комбинация спинно-мозговой анестезии с скополамин-пантопоновым огушением. Ж. Врач. дело, 1930, 14-15, 1009.
49. ДУНАЕВА В.Ф., ИВАНЕНКО Е.Ф., КОРНИЕНКО В.В., МАКОВОВ Р.К. - К вопросу о механизме действия некоторых наркотических и снотворных средств. Тезисы докл. IX Всесоюзн. съезда Физиол. фармак. биохим., 1959, 2, 106.
50. ДЬЯЧЕНКО П.К., ВИНОГРАДОВ В.М. - Потенцированное обезболивание в хирургии. Вестник хирургии, 1957, 11, 51.
51. ДЬЯЧЕНКО П.К., ВИНОГРАДОВ В.М. - Частная анестезиология. Медгиз, 1962.
52. ДЯБЛОВА П.Е. - Прозериновая реакция нормальной и денервированной поперечно-полосатой мышцы - Канд. дисс., Ленинград, 1947.
53. ДЯБЛОВА П.Е. - О синергизме атропина и антихолин - эстеразных средств. Физиол. ж. СССР, 1958, 44, 5, 491-495.
54. ЖОРОВ И.С. - Развитие хирургического обезболивания в России и СССР. Москва, 1951.

55. ЖОРОВ И.С. - Перспективы развития обезболивания в СССР.
Ж. Хирургия, 1956, 3. 6-10.
56. ЖОРОВ И.С. - Общее обезболивание в хирургии.
Медгиз, 1959.
57. ЖОРОВ И.С. - Нейроплегия в анестезиологии
Тр. симпозиума по анестезиологии, 1963, 8
58. ЗАБЛУДОВСКИЙ А.М. - Сто лет наркоза в России и Советском Союзе.
Ж. Хирургия, 1946, 10, 3.
59. ЗАКУСОВ В.В. - Фармакология нервной системы,
Медгиз, 1953.
60. ЗАЛЕСОВА Е.Н. и ПЕТРОВСКАЯ О.В. - Полный русский иллюстрированный словарь-травник и цветник.
Изд. А.А. Каспари. СПб. 1901.
61. ЗАРЕЦКИЙ С.Г. - Скополамино-морфийный полунаркоз в акушерстве.
Ж. Акушерства и женских болезней, 1910, I полутом, 991-1131.
62. ЗАХАРИН В.М. - О внутривенном применении смеси морфин-скополамин-кофеин в хирургической практике.
Ж. Хирургия, 1947, I, 33.
63. ЗБАРСКИЙ Б.И., ИВАНОВ И.И., МАРДАШЕВ С.Р. - Биологическая химия.
Медгиз, 1960.
64. ЗЕЙМАЛЬ Э.В. - Изыскание противосудорожных средств холинолитического действия.
В кн. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, Ленинград, 1957, 79.
65. ЗЕМЛИНСКИЙ С.Е. - Лекарственные растения СССР,
Медгиз, 1958, 258.
66. ЗЕМЛЯНИКОВ В.В. - Применение гипербационной смеси (Эскодол-аминазин) в качестве базис-наркоза.
В кн. III - Вопросы обезболивания. Тр. I Моск. мед. ин-та, 1957, 136.
67. ЗЛАТИН П.Г. - Обезболивание родов комбинированными препаратами (клинико-экспериментальное исследование). Днепропетровск, 1940.
68. ИЛЬИН Ф.Н. - Выступление в прениях на заседании акуш. гинек. об-ва в СПб, 8.XII.1911.
Ж. Акуш. и женск. бол. 1912, 533.

69. ИЛЬИН Ф.Н. - Скополамин-морфийный наркоз в акушерстве (на основании 67 случаев).
Русск. врач, 1911, № 12, 474-478.
70. ИЛЬЮЧЕНКО Р.Ю. и ОСТРОВСКАЯ Р.У. - Холинореактивные структуры среднего мозга (фармакологическое изучение).
Ж. фарм. и токс., 1962, № 6, 643-650.
71. ИОГАНСЕН Ф.Р. - Дальнейшие наблюдения над пантопонно-скополамином наркозе и над пантопоном вообще.
Медицин. обозрение, 1914, № 16, 376-379.
72. КАМИНСКИЙ Д.А. - О влиянии солянокислого скополамина на отделительную деятельность пищеварительных желез и на отделение пота.
Врач, 1895, 47, 1320.
73. КАРАСИК В.М. - О конкурентных отношениях в фармакологических реакциях.
Ж. Успехи современной биологии, 1945, 20, 2, 129-154.
74. КАРАСИК В.М. - Фармакологическая характеристика холи-нергических и адренергических структур организма.
Ж. Успехи соврем. биологии, 1946, 21, 1, 1-30.
75. КАРАСИК В.М. - Фармакологический анализ автоматии.
Физиол. ж. СССР, 1947, 33, 4, 462-473.
76. КАСИЛЬ Г.Н. - Боль и обезболивание.
М., 1958.
77. КЕПИНОВ Л.И. - XI съезд российских хирургов, 1911, стр. 59 (прения по докладу).
78. КЕШИИ Р. - Руководство по фармакологии, М., 1930.
79. КВАТЕР Е.И. - Современное состояние вопроса об обезболивании нормальных родов.
Ж. Акуш. и гинек., 1936, 3, 279.
80. КВАТЕР Е.И. и ВОРОНОВА Е.М. - Применение препарата "Аэрон" для обезбоживания родов.
Ж. Вопросы матер. и млад., 1937, 1, 45.
81. КВАТЕР Е.И. - Некоторые теоретические и практические вопросы обезболивания родов.
Ж. Сов. медицина, 1937, 8, 7.
82. КЛЕЙМАН М.О. - К вопросу об усовершенствованных методах наркоза вообще и в частности о скополамин-пантопонном наркозе при гинекологических операциях, СПб, 1913.

83. КОВАЛЕВ Г.В. - Влияние нейротропных средств на сосудистые реакции, возникающие при локальной стимуляции, бульбарной ретикулярной формации. В кн. исслед. по фармаколог. ретик. форм. и синапт. передачи. Л. 1961, 149-162.
84. КОНДРАТЬЕВА О.М. - К вопросу о комбинированном действии различных ядов на периферические сосуды. Дисс., 1916.
85. КРАВКОВ Н.П. - Основы фармакологии, 1917.
86. КРЮДЕНЕР А. - Реферат отчета съезда лифляндских врачей. Ж. Врач 1893, 47, реф. № 1276.
87. КУРДИНОВСКИЙ Е.М. - Об обезболивании нормальных родов, СПб, 1906.
88. ЛАЗАРЕВ Н.В. - Руководство по фармакологии, 1961, т. I.
89. ЛЕОНОВА В.А. - Опыт применения новокаина при бронхиальной астме. Автореф. кандид. дисс. Л., 1961.
90. ЛИБЕРМАН С.С. - Влияние некоторых холинолитиков на действие промедола и морфина. Ж. фармаколог. и токсик., 1962, 4, 418.
91. ЛИВШИНА Р.Л. - Обезболивание нормальных родов. Ж. Врачебное дело, 1936, 3, 231.
92. ЛОБАСОВ Н.И. - К вопросу о влиянии солянокислого скополамина на глаз. Дисс. СПб, 1893.
93. ЛОТВИНЕНКО П.И., СОЛОВЬЕВ В.Ф., ПОПОВЬЯНЦ Р.С. - Опыт применения потенцированного обезбоживания. Ж. Вестник хирургии, 1959, 6, 109.
94. МАЛИНОВСКИЙ М.С., КВАТЕР Е.И. - Обезболивание родов. Биомедгиз, 1937.
95. МАНЕНКОВ П., РОМАНОВ М. - Обезболивание нормальных родов. Казань, 1936.
96. МАШКОВСКИЙ М.Д. - Лекарственные средства. Медгиз, 1960.
97. МАШКОВСКИЙ М.Д. и ИЛЬЮЧЕНКО Р.Ю. - Тезисы 3 конференции по вопросам электрофизиологии нервной системы. Киев, 1960, 268.

98. МАШКОВСКИЙ М.Д. и ИЛЬЮЧЕНКО Р.Ю. - К вопросу о влиянии галантамина на центральную нервную систему. Ж.Невропатол. и психиатрия, 1961, 61, № 2, 166-174.
99. МЕДВЕДСКИЙ Е.Н. - Местная новокаиновая анестезия в сочетании с морфино-скополамином-димедроловой смесью при операциях по поводу рака гортани и верхней челюсти. Ж.Ушных, носовых и горл.бол., 1962, № 3, 10-14.
100. МЕШАКИН Е.Н. и СМОЛЬНИКОВ В.П. - Современный ингаляционный наркоз, Медгиз, 1959.
101. МЕЙЕР Г. и ГОТЛИБ Р. - Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения, 1940, I.
102. МЕЙЕР-МЭЙ Ж. - Современное обезболивание в хирургии, М., 1948.
103. МИНИН Н.И. и СТАРЧЕНКО Н.Н. - "Скофедал" (скополамин-эйкодал-эфетонин) в качестве основного наркоза в хирургической клинике. В кн. III. Вопросы обезболивания. Тр. I Москов. мед. ин-та, 1957, 119.
104. МИНИН Н.И. и СТАРЧЕНКО Н.Н. - Внутривенное применение скополамин-морфино-кофеиновой смеси в качестве основного наркоза. В кн. III - Вопросы обезболивания. Труды I Москов. мед. ин-та, 1957, 125.
105. МИНЦ В.М. - О скополамин-пантопон-эфирном наркозе XI съезд российских хирургов, 1911, стр. 58.
106. МИРОНОВ Г.М. - Применение скополаминовых смесей для потенцирования местного обезболивания. Военно-мед. Ж., 1962, № 10, 64-65.
107. МИХЕЛЬСОН М.Я. - Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. В кн. Физиол. роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Ленинград, 1957, 9.
108. МОВШОВИЧ Р.И. - К материалам об обезболивании родов ликером скопаном. Казанский мед. ж., 1938, 5-6, 484.
109. МОЗГОВ И.Е. - ФАРМАКОЛОГИЯ, сельхозгиз, 1952.
110. МУШИНСКИЙ Я.Я. - О применении растений семейства пасленовых в народной медицине и их роль в хозяйстве человека, Сиб., 1915.

- III. МЫШКИН Н.Н. - К характеристике промедола как анальгетика. Канд. дисс., 1957.
- II2. НИКОЛАЕВ М.П. - Учебник фармакологии, Медгиз, 1948.
- II3. НИХИНСОН А.Г. - Обезболивание нормальных родов. Ж. Гинеко. и акуш., 1927, 2, 191.
- II4. НОЛЛЕ Я.Х. - Фармакодинамика лекарственных средств, применяемых при обезболивании родов. В кн. обезбоживание родов. Материалы научной конференции, М., 1938, 34.
- II5. ОКЛИНЧИЛ Д.Д. - Выступление в прениях на заседании акуш. гинеко. об-ва в СПб, 8.XI.1911. Ж. Акуш. и женские бол. 1912, 533.
- II6. ОЛЬДЕРОФТЕ В.В. и ЮРМАН Н.А. - Скополамин, как успокаивающее и снотворное. Ж. Врач, 1895, 16, 50, 1399-1401.
- II7. ОЛЬДЕРОФТЕ В.В. - Выступление на заседании общества психиатров. Ж. Врач, 1896, 33, 921.
- II8. ОПШЕЛЬ В.А. - XI съезд российских хирургов, 1911, стр. 58 (прения по докладу)
- II9. ОРЕХОВ А.П. - Химия алкалоидов, Москва, 1938.
- I20. ПАВЛОВ И.П. - Полное собрание сочинений, т.2, 1951, стр. 248.
- I21. ПАВЛОВ И.П. - Лекции о работе больших полушарий головного мозга, Москва, 1952.
- I22. ПАВЛОВ К.Л. - Материалы к фармакологии солянокислого гиосцина. Дисс. СПб, 1889.
- I23. РАБИНОВИЧ Ф.И. - 7268 обезболиваний родов. Ж. Акуш. и гинеко., 1940, 9, 23.
- I24. РАММ В.И. - Ж. Врач, 1894, 2. Реферат № 252.
- I25. РОССИИ Дж.Ф., ЦАНКЕТТИ А. - Ретикулярная формация ствола мозга. М., ин. 1960.
- I26. РОССИЙСКИЙ Д.М. - К вопросу о скополамин-морфинном и пантопон-скополаминовом наркозе. Врач. газ., 1913, № 37, 1241-1243.
- I27. РУБАШЕВ С.М. - Обезболивание при хирургических операциях. Медгиз, 1948.

128. РУДНЕВ М.Ф. - О комбинированном действии лекарственных веществ на сердце.
Дисс. СПб, 1910.
129. РУСАНОВ А.М. - Влияние атропина, скополамина и прозерина на стрихнинные отравления в различные периоды роста животных (к фармакологии холинэргических реакций центральной нервной системы)
Дисс. канд. мед. наук, Л., 1948.
130. РУСАНОВ А.М. - Парадоксальный эффект малых доз атропина при стрихнинном отравлении (Атропиновая "сенсibilизация" к стрихнину).
Ж. фармак. и токсик., 1949, 12, 4, 42-43.
131. САВАТЕЕВ Н.В. - Антагонистическое действие холинолитических и антихолинэстеразных веществ на условно-рефлекторную деятельность белых крыс.
В кн. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарств. веществ.
Ленинград, 1957, 40-49.
132. САВИЧ В. - Проблема обезболивания.
Советский врачебный журнал, 1936, 8, 561.
133. САНГАЙЛО А.К. - Мотосенсография.
В сб. труды Пермского Медицинского института, Пермь, 1942.
134. САНГАЙЛО А.К. - Вариант методики механического раздражения для определения порога болевой чувствительности у животного.
Тезисы докладов на годичной научной сессии СГМИ, Свердловск, 1956.
135. САНГАЙЛО А.К. - Методические пути изучения фармакологии боли.
В кн. сборн. трудов, вып. 35. Вопросы теоретической медицины, Свердловск, 1962, 5-21.
136. САНГАЙЛО А.К. и СТРЕЛКОВ Р.Б. - Новый вариант исследования болевой чувствительности с помощью хронасиметрии.
В кн. Сборн. трудов, вып. 35. Вопросы теоретической медицины, Свердловск, 1962, 28-36.
137. СЕЛЬЦОВСКИЙ П.Л. - Смесь для базис-наркоза.
Ж. Хирургия, 1950, 6, 78.

138. СКАКУН Н.П. - Влияние атропина, скополамина и платифиллина на секрецию желчи.
Ж.Врач. дело, 1958, 6, 597-600.
139. СКВОРЦОВ В.И. - Курс фармакологии, 1948.
140. СКЛЯРОВ И.П. - XI съезд российских хирургов, 1911, стр. 59.
141. СКРОБАНСКИЙ К.К. - Пути развития обезболивания родов.
В кн. Обезболивание родов, Свердловск, 1935, стр. 58-62
142. СКРОБАНСКИЙ К.К. - Краткое руководство по обезболиванию нормальных родов.
Биомедгиз, 1936.
143. СПИЖАРНЫЙ И.К. - XI съезд российских хирургов, 1911, стр. 59.
144. СПИЖАРНЫЙ И.К. - Исторический очерк применения обезболивания в хирургии.
Ж.Новый хирург. архив, 1922, П.кн.2, 201.
145. СПИРИН И.В. - О действии атропина на глаз.
Дисс., СПБ, 1907.
146. СТАРИЦКИЙ А.В. - Сравнительная оценка различных скополаминовых смесей, применяемых для базис-наркоза.
В кн. Вопросы обезболивания. Тр. I. Моск. мед. ин-та, 1957, 129.
147. ТРЕГУБОВ С.М. - Материалы к физиологии и фармакологии холинэргических процессов.
Орджоникидзе, 1957.
148. ФЕДОРОВ В.Ф. - Автореферат сообщения на заседании акушер. гинек. об-ва в СПБ 8. XII, 1911.
Ж.Акуш. и женск. бол., 1912, 532.
149. ФРАНГУЛОВА М.С. - Экспериментальное фармакологическое исследование препаратов скополамина.
Ж.Фармак. и токсик., 1939, 4, 47.
150. ЦВЕТКОВА Н.Б. - Значение выработки условных реакций на скополамин в лечении постэнцефалитического паркинсонизма. Канд. дисс., Горький, 1956.
151. ШАДУРСКИЙ К.С. - Фармакология как основа терапии, Минск, 1959.

152. ПОФФ А.И. - О комбинированном действии анестезирующих веществ (эксперимент, исследование). Дисс., СПб, 1910.
153. ШТАРКЕНШТЕЙН Э.Т. Токсикология.
РОСТ Э И Медгиз, 1933.
ПОЛЬ
154. ШУБИН С.Ф. - Материалы к вопросу о получении бромистоводородного скополамина. В кн. Тр. Ленинградского научно-практического фармац. ин-та, 1935, I, 37-41.
155. ЭККЛС Д. - Физиология нервных клеток, Москва, 1959.
156. ANTONI A. and HENNY F. - Scopolamine as a preoperative sedative in children. J. Oral surgery, 1957, 15, 3, 192-194.
157. BARUK H. - Le scopochloralose, ses applications thérapeutiques. Actions physiologiques - Semaine d. hopit, 1954, 30, 1891-1893.
158. BERCEL, N.A. - Experience With a combination of scopolamine and alpha chloralose (S.A.C.) in activating normal EEG of epileptics - Electroencephalogr. a clin. neurophys., 1953, 5, 2, 297-304.
159. BERTINO A. - Sul uso della scopolamina come analgesico nelle partorienti - Ginecologia, 1907, 4, 609-623.
160. BERUTI - Weitere 600 Geburten in scopolaminindämmerschlaf - Med. Kl., 1909, N 14-15.
161. BINZ C. - Лекции по фармакологии для врачей и студентов. СПб, 1893.
162. BOVET D. and LONGO V. - The action on nicotine - induced tremors of substances effective in parkinsonism. - J. Pharmac. a exp. Therap., 1951, v. 102, N1, p. 22.
163. BRYANS Ch. I. - The use of chlorpromazine in obstetrical analgesia. Am. J. Obstetr. and Gynec., 1959, 77, N2, 406-411.
MULHERIN Ch. M.
164. BRUCE M. - Hyoscine as a cerebral sedative. Practitioner, 1886, Nov., p. 321.

165. BÜRGI E. - Die Wirkung von Narcotica-Kombinationen. Deutsche Medic. Wochenschr. 1910, I-4, 20.
166. CHURCH A. - The action of Hydrobromate of Hyoscine. The Medical Record New York, October 10. 1885, p. 598. (Цитир. по К. Л. Павлову /122/).
167. CLAUSSEN I. A. - Die Wirkungen des Hyoscinum hydrojodicum und hydrobromicum im Vergleiche mit denen des Atropins und des Extr. hyosciami. Diss. 1883 (Цитир. по К. Л. Павлову, 122).
168. Danielopolu D., Patas M. Cercetari de "Farmacodinamie nespecifica" asupra alcaloizilor solanaceelor. Cercetari de "Farmacodinamie nespecifica" asupra actiunii scopolaminei si hiosciaminei pe organul terminal. Antagonismul intre acesti alcaloizi: strofantina si ezerina. Bul. Stiintif., 1954, 6, 3, 491-507. (Резюме русское).
169. DEWS P. B. - Studies on behavior. 3. Effects of scopolamine on reversal of a discriminatory performance in pigeons. J. Pharmac. exper. therap., 1957, 119, 3, 343-353.
170. DUNNIE J. W., NICHOLL R. M., MOORE J. - Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. VII. The effects of atropine and hyoscine. Brit. J. Anaesth., 1961, 33, 111, 565-571.
171. EDLERSSEN und ILLING. - Über die therapeutische Verwendung des Hyoscinum hydrochloricum und hydrojodicum (Ladenburg). Zentralblatt für die med. Wissenschaften, 1881, 23, s. 417.
172. EGGER E., KRAFT I., KEASLING H. - A comparison of atropine, or scopolamine, plus pentobarbital, meperidine, or morphine as pediatric preanesthetic medication. "Anesthesiology", 1961, 22, N 6, Part I, 962-969.
173. ERNST R. - Zur Frage über die Wirkung des bromwasserstoffsäuren Scopolamins. Diss. Turjew, 1893 (Реф. в ж. Врач, 1893, 25, 72).
174. ESCH. - Über Dosierung und Erfolge von intramusculären Pantopen-Scopolamin-Injektionen bei Kreissenden. Munch. med. Woch., 1914, s. 690.

175. EXLEY K.A.,
FLEMING M.C.,
ESPELIEN A.D. - Effects of drugs which depress the peripheral nervous system on the reticular activating system of the cat.
Brit. J. Pharmac. and Chemotherapy, 1958, 13, N 4, 485-492.
176. FONYÓ J. - Über das Scopolamin.
Zbl. Gyn. u. G., 1914, 38, 1249-1257.
177. FROHNER E. - Руководство фармакологии. Москва, 1928.
178. Fujii A. Изучение ацетилхолинового рецептора на основании количественного определения антагонизма лекарственных препаратов (опыты на изолированной тонкой кишке кролика).
Реферат ж. Биология, 1960, № 17, реф. № 83794
179. GAUSS - Geburten in künstlichem Dämmereschlaf.
Arch. Gyn., 1906, B. 78, H. 3.
180. GAUSS - Die Technik des Scopolamin-Morphium-Dämmereschlafes in der Geburtshilfe.
Zbl. f. Gyn., 1907, N 2.
181. GAUSS - Berichte über das erste Tausend Geburten im Scopolamin-Dämmereschlaf.
M. med. Woch., 1907, N 4.
182. GEMMELER - Negare Beiträge zur Geb. und Gyn.
1907, Bd. 12, H. 12
(Цитир. по С. Г. Зарецкому, 61).
183. GNAUCK R. - Über die Wirkung des Hyoscins.
Zbl. f. die med. Wissenschaften, 1881, N 45, s. 801.
184. GNAUCK R. - Über die Anwendung des Hyoscins bei Geisteskranken.
Charité Annalen., Berlin, 1882, Bd. VIII, s. 444
185. GREENE B.A.,
BERKOWITZ S.,
GOTTEN B.S.,
ANTONY B.C.,
KATZ I. - Demonstration of superior "specific" prophylactic effect of scopolamine on post-anesthetic emesis.
Orkin Louis R. Discussion New York State. J. Med., 1961, 61, N 1, 102-119.
186. GRIFFIN L.,
CLEMENT I.E. - The use of promazine and levallorphan to improve obstetric sedation.
South. Med. J., 1960, 53, N 5, 655-658.
187. HANLEY B. - Obstetrical analgesia in private patients.
Am. J. Surg., 1941, 54, November, 403-406.
188. HANHOLDT B.T. - Pre-anaesthetic medications with new drugs
Brit. J. Anaesth., 1958, 30, 5, 226-232.

189. HERZ A. - Über die Beeinflussung zentral dämpfender und erregender Morphinwirkungen durch Anticholinergica, Nicotinolytica und Antihistaminica an der Ratte.
Arch.exptl.Pathol.und Pharmacol., 1961, 241, N 2, 236-253.
190. HIRSCHBERG - Anwendung des Hyoscins in der Augenheilkunde.
Zbl.f.pract.Augenheilkunde, 1881, Juni, v. Jahrg, p. 191.
(Цитировано по К.Л.Павлову, 122).
191. HUBER J. - Die Erfahrungen der Strassburger Frauenklinik mit Geburten sog. Dämmer Schlaf.
Zbl.Gyn., 1913, N 21.
192. JAEGER F. - Schmerzlingerung in der Geburt mit besonderer Berücksichtigung des "Scopan Sellheim".
Munch.med.Woch., 1931, N 3.
193. KIRSCHBAUM H. - Scopolamine in obstetrics.
Am.J.Obst.a.Gynec., 1942, 44, 4, 664-672.
194. KNOLL J. - Die Analgetische Wirkung des Atropins und
KOMLOS E. sein Synergismus mit Morphin und Prostigmin.
Acta Physiologica hungarica, 1951, Bd. 2, I. p. 57-69.
195. KOBERT - Реферат отчета съезда ливляндских врачей.
Ж.Врач, 1893, 47, реф. 276.
196. KOHLER K.H. - Über die Bedeutung des Scopolamins bei der Schmerzbekämpfung vor operativen Eingriffen.
Zbl.Chir., 1953, H. 8, s. 343-347.
197. KORFF - Bei den weiteren Versuchen mit der obigen Narcosermethode ist in der Schinzingerschen Klinik von der Anwendung von Chloroform ganz abgesehen worden.
Zbl.f.chir., 1902, N 42, 1042.
198. LANDENBURG A. - Цитир. по В.В.Ольдерерге и Н.А.Юрман (116).
199. LOESCHKE H.H. - Die Wirkung von Morphin, von Scopolamin
WENDEE H. und ihrer Kombination auf die Lungenbelüftung beim Menschen.
Arch.exper.Fath.u.Pharmacol., 1952, 215, 3-4, 241-255.
200. MAAR E. - Site and mode of action in the central nervous system of some drugs used in the treatment of parkinsonism.
Arch.internat.pharmacodyn., 1956, 105, N 3-4, 349-365.

201. MEINICH M.
JONGH D. - The augmentation of the barbiturate effect in mice by atropine and scopolamine. *Acta physiol. et pharmacol. neerl.*, 1958, 7, N 3, 361-363.
202. MONROE R.,
JACOBSON G.,
ERVIN F. - Activation of psychosis by a combination of scopolamine and alphachloralose. *Archives of neurology and psychiatry*, 1956, 76, 5, 535-548.
203. MORRIS R.W. - Effects of drugs on the biosynthesis of acetylcholine: pentobarbital, morphine and morphine derivatives. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1961, 133, N 1-2, 236-243.
204. NAITO T.,
KURIAKI K. - Die Verteilung der Histidindecaboxylase in verschiedenen Gebieten des Zentralnervensystems und Effekte einiger Narcotica und Analeptica auf die Enzymaktivität. *Arch. exptl. Pathol. und Pharmac.*, 1958, 232, N 3, 481-486.
205. OSTFELD A.M.,
ARAGUETE A. - Central nervous system effects of hyoscine in man. *J. Pharmac. and Exptl. Therap.*, 1962, 137, N 1, 133-139.
206. PASSMORE G.G.,
SANTA CRUZ E.W. - The use of intravenous and intramuscular injections of demerol and Scopolamine in labor and delivery. *Am. J. Obstet. a. Gynec.*, 1954, 68, 4, 998-1008.
207. PETERSON F.,
LANGDON Ch.H. - Hydrobromate of Hyoscine its use in cases of insanity. *The Medical Record, New York*, Sept. 19, 1885, p. 309 (Цит. по К. Л. Павлову, 122.)
208. POLAK I. - Der Morphin-Scopolamin-Dämmerzustand in der Geburtshilfe. *Zbl. f. Gyn.*, 1916, N 31.
209. ROBY C.,
SCHUMANN W. - Demerol (S-140) and scopolamine in labor; prel. report. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1943, 45, Febr., 318-319.
210. RUCH W.A. - Analgesia during the first stage of labor - further study of dilaudid-scopolamine. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1938, 35, 830-834.
211. SAKAI J. - Изучение ацетилхолинового рецептора на основании анализа кривой антагонизма лекарственных препаратов (опыты на изолированной тонкой кишке морской свинки). Реферат. *Ж. Биология*, 1960, № 17, реф. 83796.

212. SAKAI J. - О форме антагонизма атренина, скополамина и гематренина к гистамину и к гистамин-
ным рецепторам (изучение с помощью кривой
концентрация-действие на изолированной
тонкой кишке морской свинки).
Реферат. Ж. Биология, 1960, №17, реф. 83795
213. SALGO I. - Hyoscin und Sulfanol.
Wiener Medic. Wochenschrift. 2, Juni, 1888,
N 22, p. 745.
214. SCHAEFFER - Hyoscine hydrobromate as a hypnotic.
Maryland, Medic. J., 1886, Februar 13.
215. SCHAUMANN W. - Influence of atropine and morphine on the
liberation of acetylcholine from the
guinea pigs intestine.
Nature, 1956, 178, №542, 1121-1122.
216. SCHAUMANN W. - Zusammenhänge zwischen der Wirkung der
Analgetica und Sympathicomimetica auf den
Meerschweinchen-Dünndarm.
Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1958,
233, N 1, 112-124.
217. SCHNEIDERLIN - Die scopolamin (hyoscin) - morphine Narcose
München, med. Wschr., 1903, N 3
(Цитиров. по В.Н. Гейнац, 24).
218. SCHUMANN W.R. - Demerol (S-140) and Scopolamine in labor;
study of 1000 cases.
Am. J. Obst. u. Gynec., 1944, 47, 93-104.
219. SOHRT A.A. - Pharmacotherapeutische studien über das
Hyoscin. Diss. Dorpat, 1886.
220. STEFFEN - Zur Scopolamin-Morphiumwirkung bei Gebur-
ten.
Arch. f. Gyn., 1907, Bd. 81, N. 2.
221. STEINBUCHEL R. - Schmerzlinderung und Narcose in der Ge-
burtshilfe. Leipzig-Wien, 1903.
(Цитиров. Е.М. Курдиновскому, 87).
222. TESSIERE H.S. - Uses and abuses of scopolamine a clarifi-
cation.
Anesthes. a. Analges., 1959, 38, 2, 103-108.
223. TREIDELBURG P. - Основы общей и частной рецептурн.
Харьков, 1928.

224. WACHTEL M. - "Über neuzeitliche Geburtserleichterung.
Zbl.f.Gyn.1931,37, 2757.
225. WAKEFIELD W. - Scopolaminamnesie bei Geburten.
Am.J.of Obst.1915,v.71, N 3
226. WERNER - "Über 65 Dammerschlafgeburten.
Münch.med.Woch.1922, N 28.
227. WOLFF H.G., - Studies on pain measurement of the effect
HARDY J.D., of morphine, codeine, and other opiates
GOODELL A.H. on the pain threshold and an analysis
of their relation to the pain experience.
J.of.clin.Investig.,1940, 19, 659-680.
228. WOOD H.C. - Hyoscine - its physiological and thera-
peutic action.
The therapeutic.Gazette.Jan.15,1885.
(Цитир.по К.Л.Павлову,122).

Приношу глубокую благодарность моему
научному руководителю, доктору медицинских наук,
профессору Антонию Константиновичу Сангайло за
предоставление темы исследования, руководство и
ценные указания по выполнению работы.

Считаю своим долгом выразить признательность
коллективу кафедры за их помощь в выполнении наших
исследований.