

Про судорожну (епілептогенну) дію пірамідону

Ю. І. Децик і І. І. Федоров

При вивченні механізмів патологічних процесів і особливо механізмів видужання увагу дослідника, природно, привертають лікарські засоби, що дістали широке практичне застосування. До їх числа належать пірамідон і його похідні. Ці препарати звичайно зараховують до групи жарознижуючих і болезаспокійливих засобів. Крім того, в літературі є вказівки на десенсибілізуючу дію пірамідону і антипірину.

Пірамідон завжди призначають рег ос у відносно невеликих дозах. Лікар, призначаючи пірамідон, очевидно, розраховує на те, що, всмоктавшись в кров, він буде доставлений до тканин, в тому числі і до нервової системи. Проте механізм впливу розчинів пірамідону, введених безпосередньо в струмінь крові або спинномозкову рідину великої цистерни, досі експериментально не вивчений.

Досліджуючи нервові механізми патологічних процесів і процесу видужання, слід особливо уважно простежити механізм дії пірамідону.

В спеціальній літературі, присвяченій експериментальній епілепсії, є численні дані про здатність різних подразників викликати у тварин приступи тонічних і клонічних судорог, що чергуються. Так, заморожування кори мозку з наступним або попереднім введенням морфію (О. Д. Сперанський, В. С. Галкін), субокципітальне введення морфію, жовчі, опію, кодеїну, суміші ацетилхоліну з езеринном, розчину пеніциліну й інших речовин (В. С. Галкін, О. А. Наумова, Д. А. Лапіцький, Е. А. Жербін і В. А. Козлов) спричиняють виникнення у кішок і собак дуже тяжкої, часто смертельної епілепсії.

Далі, інтраперитонеальне введення великих доз камфорного масла, підшкірне введення карбамінокислого амонію і інших речовин також викликає експериментальну епілепсію. Легко спричинити поодинокі судорожні приступи шляхом пропускання перемінного електричного струму через головний мозок (В. С. Галкін, М. І. Проппер-Гращенко, І. І. Федоров і ін.).

Нарешті, внутрішнє введення тваринам деяких речовин призводить до розвитку судорожного процесу і типових приступів експериментальної епілепсії. До таких подразників належать абсент (полинова настояйка), кокаїн, кислий фуксин, коразол, корамін і ін. (В. П. Осипов, Л. А. Орбелі, Д. С. Фурсиков, Зауербрух і ін.).

Наші досліди виконані на морських свинках, кроликах, собаках і кішках. Їх методика дуже проста. Тварину (без наркозу) тримає помічник, а експериментатор в одну з вен (частіше у велику підшкірну вену гомілки) вводять 4%-ний водний розчин пірамідону. Тривалість введення — 3—5 сек. Морським свинкам розчини пірамідону вводили також і за допомогою пункції серця.

Епілептогенними дозами пірамідону виявились: для морських свинок 1,6—2,0 мл 4%-ного розчину на 1 кг живої ваги; для собак, кроликів і кішок — 1,25—1,5 мл такого самого розчину на 1 кг ваги. Отже,

епілептогенна доза для морських свинок становить 0,065—0,08 г на 1 кг, а для собак, кроликів і кішок 0,05—0,06 г на 1 кг ваги тварини.

Деякі менші дози також можуть викликати приступи експериментальної епілепсії, але у деяких тварин після введення менших доз не відтворювалася повна картина епілептичного приступу. Більші дози не тільки спричиняли приступи судорог, але нерідко виявилися смертельними. Часто гинули морські свинки, яким розчин пірамідону вводили безпосередньо в серце.

Характер судорожного, епілептогенного ефекту пірамідону показаний в наведених нижче скорочених протоколах.

Дослід № 18

15.II 1950 р. Морська свинка, самець, вагою 450 г.

Об 11 год. 23 хв. у велику підшкірну вену лівої гомілки введено 0,8 мл 4%-ного розчину пірамідону. Зразу після закінчення ін'єкції тварина падає на бік, у неї спостерігаються тонічні судороги, дефекація. Через 20 сек. тонічні судороги чергуються з різко вираженими клонічними судорогами. Задишка. Сильне слиновиділення. Свинка продовжує лежати на боці.

11 год. 24 хв. Рухи кінцівками, що нагадують біг (автоматичні рухи).

11 год. 25 хв. Тварина підвелася, пищить, шерсть скуповджена. Задишка.

11 год. 27 хв. Сидить спокійно, але неначе загальмована.

11 год. 35 хв. Задишка триває.

11 год. 45 хв. Задишки немає. Бігає. Ість корм. Від нормальних тварин не відрізняється.

Дослід № 23

18.II 1950 р. Кролик вагою 2100 г, самка, вік 8 місяців.

О 12 год. 17 хв. у крайову вену лівого вуха введено 2,8 мл 4%-ного розчину пірамідону. Зразу ж після ін'єкції настали тонічні судороги, що тривали 10 сек. Далі клонічні судороги, дефекація, задишка.

12 год. 18 хв. Слиновиділення, поодинокі сипання вух.

12 год. 19 хв. Задишка, сидить спокійно, на навколишнє не реагує.

12 год. 25 хв. Рухається по кімнаті, помітна ще задишка.

12 год. 50 хв. Поведінка нічим не відрізняється від решти кроликів.

Дослід № 29

22.II 1950 р. Собака, самець, вагою 7,2 кг, вік — 1 рік.

О 14 год. 05 хв. у велику підшкірну вену правої гомілки введено 9 мл 4%-ного розчину пірамідону. Зразу після введення собака падає на бік, з'являються тонічні судороги, виділення сечі і калу, велике слиновиділення. Через 30 сек. тонічні судороги переходять у клонічні судороги всієї мускулатури тіла.

14 год. 06 хв. Задишка, автоматичні рухи кінцівок («біг на місці»). Через 30 сек. собака лежить спокійно, часто дихає. Значне виділення слини.

14 год. 08 хв. Тварина підвелася, ходить хитаючись, на оклик не реагує.

14 год. 10 хв. Лежить, часто дихає, на оклик реагує.

14 год. 20 хв. Собака кволий, лежить. Дихання помітно почашене.

14 год. 45 хв. Спокійна, в поведінці нічим не відрізняється від нормальних тварин.

Дослід № 31

30.XI 1950 р. Кіт, вагою 3650 г.

О 14 год. 25 хв. у велику підшкірну вену лівої гомілки введено 4 мл 4%-ного розчину пірамідону. Зразу ж після закінчення ін'єкції спостерігався повний сильний епілептичний приступ (тонічні і клонічні судороги) тривалістю 1,5 хв. Після приступу тварина сидить. Значне слиновиділення. Клонічні посіпування вух. Задишка.

14 год. 30 хв. Сидить. Зрідка нявкає. Виділення слини триває. Задишка. На оклик реагує.

14 год. 35 хв. Вільно рухається по кімнаті. Зрідка нявкає.

14 год. 50 хв. Деяко кволий. У поведінці не відрізняється від нормальних тварин.

1.XII 1950 р. Здоровий. Поведінка нормальна.

Ана
вплива
завжди
нічно-кл
у собак
після пе
мітно бу
Нам
пірамід
великої
лучення
епілепти
Так
пірамід
кати при
ясно та
вплив ці
центраці
однак, н
експерим
пірамід
рожний
порушен
Порі
рожного
камфоро
дону пов
перелічен
користан

Галк
Галк
Жер
В. С. Галк
Лап
в. 4, 1942.
Наум
приступу,
Орбе
Осип
Проп
Федо
Л., 1941.
Saue
gress, 144,
Львівсь
кад

Аналогічних спостережень нами проведено кілька десятків. З них випливає, що введення в струмінь крові 4%-ного розчину пірамідону завжди викликає повний епілептичний приступ. Як правило, приступ тонічно-клонічних судорог завжди поодинокий. Тільки при більших дозах у собак спостерігалася серія епілептичних приступів. Уже через 2—4 год. після перенесення поодинокого епілептичного приступу у тварин непомітно будь-яких істотних порушень.

Нами встановлено також, що введення 4%-ного водного розчину пірамідону в дозі 0,2 мл на 1 кг ваги тварини в спинномозкову рідину великої цистерни шляхом субокципітального проколу (з попереднім вилученням такого самого об'єму рідини) викликає серію дуже тяжких епілептичних приступів.

Таким чином, проведені досліди показали, що відносно великі дози пірамідону, введені в струмінь крові або субокципітально, здатні викликати приступи судорог, тобто експериментальну епілепсію. З викладеного ясно також, що в механізмі дії пірамідону відповідне значення має і вплив цієї речовини на нервову систему. Можливо, що при менших концентраціях також відбувається подразнення нервових приладів, яке, однак, не призводить до виражених у формі судорог симптомів. Наш експериментальний матеріал дозволяє вважати, що внутрішнє введення пірамідону може бути застосоване з метою викликати поодинокий судорожний приступ, який переноситься твариною без будь-яких серйозних порушень у дальшому.

Порівняльна експериментальна оцінка характеру і тяжкості судорожного приступу, викликаного електричним струмом, монобромистою камфорою, коразолом і кораміном, з судорожним приступом від пірамідону показує, що останній викликає менш тяжкі порушення. І якщо перелічені вище подразники застосовуються в клініці, то думка про використання пірамідону як агента судорожної терапії заслуговує уваги.

ЛІТЕРАТУРА

- Галкин В. С., *Арх. биол. наук*, т. XXXI, в. 6, 1931, с. 559.
 Галкин В. С., *Арх. биол. наук*, т. XXXII, в. 2, 1932, с. 142.
 Жербин Е. А. и Козлов В. А., *Механизмы патол. реакций*, под ред. В. С. Галкина, в. 16—20, 1950.
 Лапицкий Д. А., *Механизмы патол. реакций*, под ред. В. С. Галкина, в. 4, 1942.
 Наумова О. А., *Опыт создания и проявления готовности к эпилептическому приступу*, Моногр., Л., 1940.
 Орбели Л. А. и Фурсиков Д. С., *Изв. Ин-та им. Лесгафта*, т. 8, 1924.
 Осипов В. П., *Обозрение психиатрии и неврологии*, 2, 1897.
 Проппер Н. И., *Арх. биол. наук*, т. XXVIII, 1935.
 Сперанский А. Д., *Эпилептический приступ*, Моногр., 1932.
 Федоров И. И., *О центральном управлении обменом веществ*, Моногр., Л., 1941.
 Sauerbruch, *Verhandl. der deutsch. Gesellschaft für Chirurgie*, 42 Congress, 144, 1913.

Львівський медичний інститут,
 кафедра патофізіології.

О судорожном (эпилептогенном) действии пирамидона

Ю. И. Децик и И. И. Федоров

Резюме

В настоящее время пирамидон и его производные получили широкое практическое применение. Эти препараты обычно относятся фармакологией к группе жаропонижающих и болеутоляющих средств. Пирамидон оказывает также десенсибилизирующее действие.

Применяемый с лечебной целью пирамидон почти всегда назначается перорально в относительно небольших количествах. Действие растворов пирамидона, вводимых непосредственно в кровоток или спинномозговую жидкость большой цистерны, до сих пор экспериментально достаточно не изучено.

Целью настоящей работы являлось изучение действия относительно больших доз пирамидона при введении их в кровоток или спинномозговую жидкость большой цистерны.

Опыты выполнены на морских свинках, кроликах, собаках и кошках. Их постановка очень проста. Животному без наркоза в одну из вен (чаще в большую подкожную вену голени) вводили 4%-ный водный раствор пирамидона.

У морских свинок применялось также внутрисердечное введение раствора пирамидона.

Из наших опытов следует, что введение в кровоток 4%-ного раствора пирамидона в указанных ниже дозах всегда вызывает полный эпилептический приступ. Как правило, приступ тоническо-клонических судорог всегда одиночный. Уже через 2—4 часа после перенесения одиночного эпилептического приступа у животных не наблюдалось каких-либо существенных нарушений. На вторые сутки животные совершенно не отличались от нормальных.

Судорожными дозами пирамидона (при внутривенном введении) оказались: для морских свинок 1,6—2 мл, а для собак, кроликов и кошек 1,25—1,5 мл 4%-ного раствора на 1 кг веса животного. Иными словами, судорожная доза пирамидона для морских свинок равняется 0,065—0,08 г на 1 кг, а для собак, кроликов и кошек 0,05—0,06 г на 1 кг веса.

Большие дозы не только вызывали приступы судорог, но часто оказывались смертельными. Это особенно относится к опытам на тех морских свинках, которым раствор пирамидона вводился непосредственно в сердце.

Нами также установлено, что введение 4%-ного водного раствора пирамидона в дозе 0,2 мл на 1 кг веса в спинномозговую жидкость большой цистерны путем субокципитальной пункции вызывает у животных серию тяжелых эпилептических приступов.

Проведенные нами экспериментальные наблюдения устанавливают, что относительно большие дозы пирамидона, вводимые в кровоток или субокципитально, способны вызвать приступы судорог, именуемых экспериментальной эпилепсией.

Сравнительная экспериментальная оценка характера и тяжести судорожного приступа, вызываемого электрическим током, монобромистой камфорой, коразолом, с судорожным приступом от пирамидона показывает, что во время последнего наблюдается менее тяжелая картина.

The a
large pyra
fluid of th
The ex
The proced
cent pyra
frequently
tions of py
The ex
tion into th
was always
animal ha
to be obser
the norma
Large
This was
solution in
It was
in doses of
large cister
fits in the
The a
tively larg
tally may

On the Epileptogenic Action of Pyramidon

Y. I. Detsik and I. I. Fyodorov

Summary

The aim of the present research was to study the effect of relatively large pyramidon doses introduced into the blood stream or into the spinal fluid of the large cistern.

The experiments were performed on guinea-pigs, rabbits, dogs and cats. The procedure was very simple. The animal received injections of a 4 per cent pyramidon solution without any narcosis; the injection was most frequently made in the subcutaneous vein of the shank. Intracardial injections of pyramidon solution were also applied in the case of guinea-pigs.

The experimental results indicate that injecting 4 per cent pyramidon solution into the blood stream always evokes a full epileptic fit. As a rule, there was always a single fit of tonic-clonic spasms. Within 2—4 hours after the animal had undergone the epileptic fit, no substantial disturbances were to be observed. On the next day, the animals were in no way different from the normal ones.

Large doses not only caused fits of convulsion, but were frequently lethal. This was particularly true of the guinea-pigs that received pyramidon solution injections directly into the heart.

It was also found that injecting 4 per cent aqueous solution of pyramidon in doses of 0.2 ml per kilogram of body weight into the spinal fluid of the large cistern by suboccipital puncture induces a series of very severe epileptic fits in the animal.

The author's experimental observations established the fact that relatively large doses of pyramidon injected into the blood stream or suboccipitally may cause the fits of convulsion named experimental epilepsy.