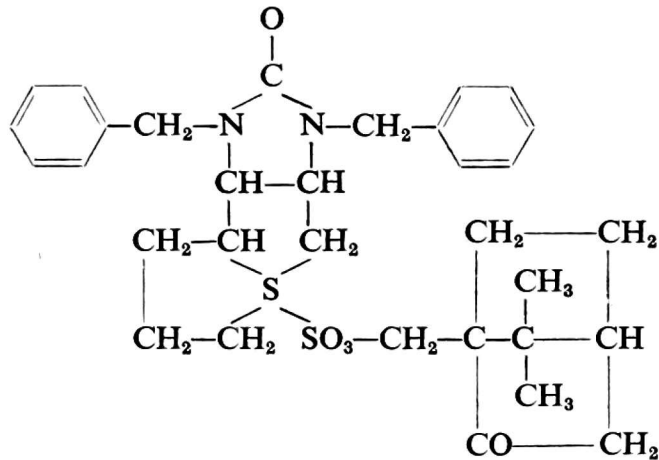


JAN KIERSZ

WPŁYW ARFONADU NA PRZEBIEG WSTRZĄSU BARWIKOWEGO*

Z Zakładu Fizjologii A. M. w Poznaniu
Kierownik: prof. dr E. Czarnecki

Arfonad, sulfonian — (1,3,2-benzylo-2, keto-imidazolido) — 1,2 3-metyleno-tiofeno-d-kamforowy posiada następującą strukturę chemiczną:



Jak wiadomo z prac *Randalla*, *Petersona* i *Lehmana*, a także *Paerischa* i *Schlichera* oraz innych autorów — arfonad blokuje zwoje nerwowe, przez co rozszerza naczynia obwodowe i obniża ciśnienie krwi. Działanie to choć dość szybkie i silne — jest przemijające. Z powodu tych właściwości arfonad bywa najczęściej używany w różnego rodzaju przypadkach chirurgicznych, a zwłaszcza w chirurgii urazowej dla osiągnięcia podciśnienia kontrolowanego. Prócz tego *Sarnoff*, *Goodale* i *Sarnoff* stosowali arfonad z powodzeniem w klinice do zwalczania obrzęku płuc. Według tych autorów arfonad odciąża małe krążenie i serce.

McCubbin i *Page*, podobnie jak *Benelli* i wsp., tłumaczą mechanizm działania arfonadu obwodowym wpływem na nerwowe komponenty aparatu naczynioruchowego, prawdopodobnie przez uwalnianie histaminy ustrojowej. Podobnie *Schlicher*, *Paerisch* i *Krug*, którzy u zwierząt doświadczalnych wywoływali stany podciśnienia, uważają, że powstają one

* Praca finansowana przez Komitet Patogenezy Wstrząsów VI Wydziału Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk.

wskutek wyzwalaenia histaminy. Istotnie badania *Mitchella* i wsp. wykazały podwyższoną zawartość histaminy we krwi, zwłaszcza po dużych dawkach arfonadu. Jednak według *Schlichera* i wsp. działanie arfonadu opiera się nie tylko na uwalnianiu histaminy, ale również na blokowaniu zwojów układu wegetatywnego w sensie przewagi sympatykolitycznej.

Pomimo poglądów o złożonym działaniu arfonadu, ostateczne efekty przeciwhistaminowego wpływu, jak: wyzwalaenie histaminy z tkanek do krwi [5], a także skurczów jelitowych wywołanych przez histaminę [9] — zadecydowały o próbie użycia tego preparatu jako środka profilaktycznego we wstrząsie doświadczalnym. Celem pracy jest wykazanie w jakim stopniu może arfonad spełnić to zadanie, a szczególnie zaburzenia których narządów ulegają zahamowaniu i jak zmienia się przebieg wstrząsu. Jako model doświadczalny wstrząsu został wybrany wstrząs barwikowy, dobrze poznany w naszej pracowni.

METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na 30 psach obu płci, wagi 4,8—25,2 kg. W uśpieniu chloralożą (0,1 g/kg dożylnie) rejestrowano na kimografie zmiany ciśnienia w *a. carotis comm.* (mierzone manometrem Ludwiga) oraz ruchy oddechowe zapisywane w tchawicy (bębenkiem Mareya). Wszystkie zwierzęta podzielono na 3 grupy doświadczalne.

Pierwsza grupa zwierząt, którym arfonadu nie wstrzykiwano, stanowi grupę kontrolną wstrząsu barwikowego. Obejmuje ona tylko 6 psów, ponieważ przy analizie przebiegu wstrząsu brano pod uwagę liczne doświadczenia poprzednio wykonane — jako doświadczenia kontrolne — przy użyciu tego samego barwika — błękitu trypanu i ściśle w tych samych warunkach eksperymentalnych.

W *drugiej grupie*, obejmującej 12 zwierząt, wstrzykiwano arfonad „Roche” do żyły odpiszczelowej w dawce 0,1 mg/kg w. c., a po upływie 10 minut, kiedy ciśnienie tętnicze powróciło do poziomu prawidłowego, wstrzykiwano dawkę wstrząsową błękitu trypanu (0,1 g/kg).

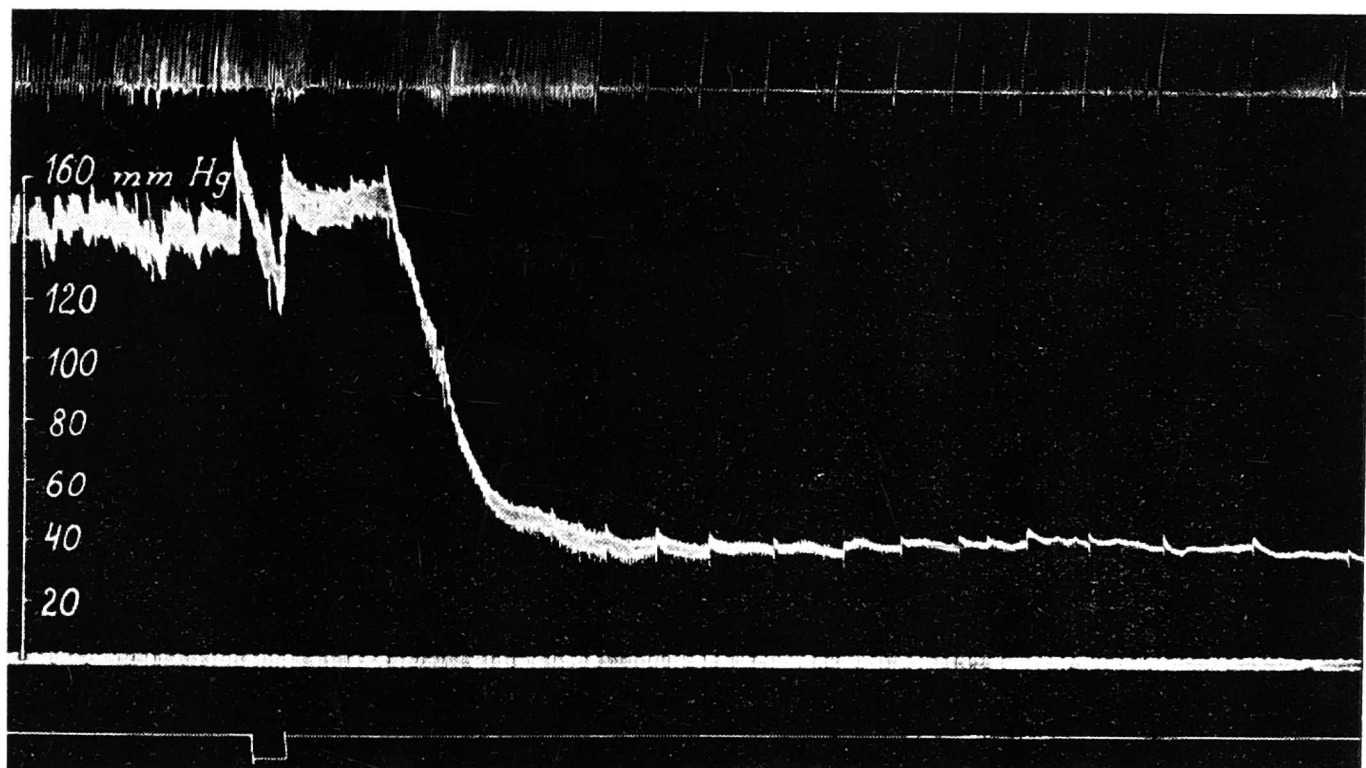
W *trzeciej grupie* 12 zwierząt zastosowano dwukrotnie większą dawkę arfonadu (0,2 mg/kg), a następnie po przerwie 10-minutowej lub nieco większej — wywoływano wstrząs barwikowy tak samo jak w grupie drugiej. W każdym doświadczeniu arfonad wstrzykiwano przez 30 sekund, błękit trypanu przez 20 sekund.

Prócz tego w 4 doświadczeniach grupy trzeciej badano przed i po wstrzyknięciu arfonadu reakcje naczynioruchowe na pobudzenie prądem faradycznym *n. splanchn. maior* oraz na dożylnie wprowadzenie 0,0015 mg/kg adrenaliny w 2 ml roztworu fizjologicznego.

WYNIKI

Pierwsza grupa kontrolnych doświadczeń wykazała, że po dożylnym wstrzyknięciu barwika — błękitu trypanu w dawce wstrząsowej, następuje w ciągu 1 minuty gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego, dochodzący do 20—40 mm Hg, który utrzymuje się na tym poziomie przez okres około

30—45 minut. Równocześnie ze spadkiem ciśnienia pojawia się najpierw krótkotrwałe przyspieszenie i pogłębienie ruchów oddechowych, potem bezdech i wreszcie po 2—3 min. wraca oddychanie w sposób bardzo wolny, stopniowo nasilając się i dochodząc do wartości wyjściowych. Zmiany w oddychaniu uzewnętrzniają się równocześnie na krzywej ciśnienia w odpowiedniej zmianie fal oddechowych.



Ryc. 1. Doświadczalnie 2 z dnia 22. II. 58. Pies ♂, w. 12,4 kg, w narkozie chloralozowej. U góry pneumogram, poniżej krzywa ciśnienia tętniczego, u dołu sygnał z oznaczeniem wstrzyknięcia 0,1 g/kg błękitu trypanu dożylnie.

Fig. 1. Exp. 2, 22th February 58. A dog ♂, weight 12,4 kg, anaesthetized with chloralose. At the top — pneumogram, underneath — arterial pressure curve, at the bottom — signal indicating the moment of injecting 0.1 g/kg Trypan Blue intravenously.

Razem z największymi zmianami ciśnienia i oddychania występują zaburzenia czynności przewodu pokarmowego w postaci ruchów wymiotnych, skurczu jelita grubego z oddaniem stolca i objawy zwiększonego ślinienia. Najczęściej w tym czasie występuje także skurcz pęcherza moczowego z oddaniem moczu. Wszystkie te objawy pojawiają się dość regularnie pomimo uśpienia.

Po tym okresie gwałtownych zaburzeń następuje okres stopniowego wzrastania ciśnienia tętniczego i uspokojenia stanów skurczowych mięśni gładkich aż do znormalizowania wszystkich czynności, co trwa niewiele mniej niż 1 godzinę.

Ryc. 1 przedstawia wycinek kymogramu (z doświadczenia 2) z typowym przebiegiem krzywej ciśnienia i oddychania we wstrząsie barwikowym.

W drugiej grupie doświadczeń, po dożylnym wstrzyknięciu arfonadu w dawce 0,1 mg/kg, ciśnienie tętnicze opadło w ciągu 2 minut — od momentu rozpoczęcia iniekcji — do 20—30 mm Hg, ale zaraz zaczęło się podnosić. W 5 doświadczeniach zaobserwowano stopniowy wzrost ciśnienia, rozpoczynający się tuż po obniżeniu, a w pozostałych 7 doświadczeniach wzrost ten odbywał się wolniej, bo dopiero po 2—3 minutach. Poziom wyjściowy był osiągany w ciągu 5 lub 10 minut. Równocześnie z obniżeniem ciśnienia stwierdzono chwilowe zwolnienie tętna o około 30% wartości początkowej.

Po 10 minutach od chwili iniekcji arfonadu wstrzyknięcie dawki wstrząsowej błękitu trypanu powodowało powstanie stosunkowo bardzo słabych zmian w ciśnieniu i oddychaniu — w porównaniu do doświadczeń kontrolnych. Na 12 przeprowadzonych doświadczeń, w 5 przypadkach ciśnienie tętnicze nie uległo zmianie, natomiast w 6 przypadkach otrzymane zmiany w ciśnieniu są tak nieznaczne, że trudno właściwie nazwać je zmianami wstrząsowymi. Obniżenie ciśnienia dochodziło bowiem w tych 6 doświadczeniach zaledwie do 58 mm Hg i zaraz po osiągnięciu tego poziomu ciśnienie podnosiło się, tak że dochodziło już w ciągu 4 minut do poziomu prawidłowego. W jednym tylko doświadczeniu spadek ciśnienia utrzymywał się długo i przypominał przebiegiem spadek w doświadczeniach kontrolnych.

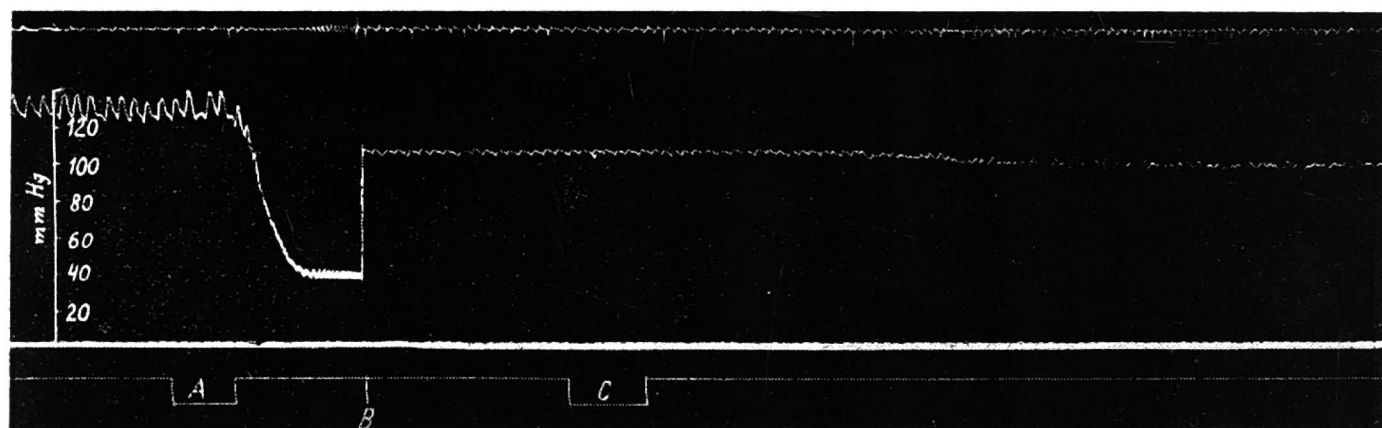
Dawka wstrząsowa barwika, wstrzyknięta po arfonadzie, wywołała w oddychaniu znacznie mniejsze zaburzenia niż w doświadczeniach kontrolnych. Nie było tu ani okresu przyspieszenia oddechów, ani późniejszego okresu bezdechu. Zaburzenia czynności oddechowej były znacznie mniejsze. Na 12 doświadczeń tej grupy w 5 przypadkach nie otrzymano żadnych zmian w oddychaniu, podobnie jak w ciśnieniu. Przykładem takiego przebiegu jest doświadczenie 16, którego wycinek podaje ryc. 2.

Ponadto w grupie tej nie wywołano żadnych zaburzeń czynności przewodu pokarmowego ani dróg moczowych.

Trzecia grupa doświadczeń, w której zastosowano arfonad dożylnie w dawce 0,2 mg/kg, przypomina wyniki osiągnięte w poprzedniej grupie. Obniżenie ciśnienia po tej dawce arfonadu trwało znacznie dłużej niż po dawce 0,1 mg/kg, a mianowicie od chwili wstrzyknięcia do chwili powrotu ciśnienia do poziomu prawidłowego mijało około 45—60 minut. Również długo utrzymywało się zwolnione tętno. Także w tej grupie doświadczeń po uprzednim zastosowaniu arfonadu, wstrzyknięcie błękitu trypanu w 6 na 12 doświadczeń powodowało niewielkie obniżenie ciśnienia (do 90, a najwyżej do 50 mm Hg), w 4 przypadkach nawet całkowite powstrzymanie występowania zmian w ciśnieniu, a tylko w 2 przypadkach spadek ciśnienia przypominał doświadczenia kontrolne. Na 4 doświadczenia, w których wstrząs nie wystąpił, w 2 doświadczeniach ciśnienie tętnicze po

wstrzyknięciu barwika podniosło się nawet nieco powyżej ciśnienia prawidłowego. Pomimo jednak zwiększenia dawki arfonadu w tej grupie doświadczeń, nie udało się osiągnąć większego zahamowania objawów wstrząsowych niż w grupie drugiej.

Zaburzenia czynności oddechowej uległy w trzeciej grupie doświadczeń podobnemu złagodzeniu jak w grupie drugiej. Bezdechu nie stwierdzono w 5 przypadkach, natomiast przyspieszenie ruchów oddechowych i pogłębienie ich amplitudy wystąpiło w 9 doświadczeniach, przy czym nasilenie oddychania jest proporcjonalne do obniżenia ciśnienia, co świadczy o tym, że odruchy oddechowo-krażeniowe po arfonadzie są dość dobrze zachowane.



Ryc. 2. Doświadczenie 16 z dnia 15. VII. 58. Pies ♀, w. 9,4 kg, w uśpieniu chloralozą. U góry krzywa oddychania, poniżej krzywa ciśnienia tętniczego, u dołu linia sygnału elektrycznego z oznaczeniem: A wstrzyknięcia 0,1 mg/kg arfonadu dożylnie, B przerwy 5 minut, C wstrzyknięcia 0,1 g/kg błękitu trypanu dożylnie.

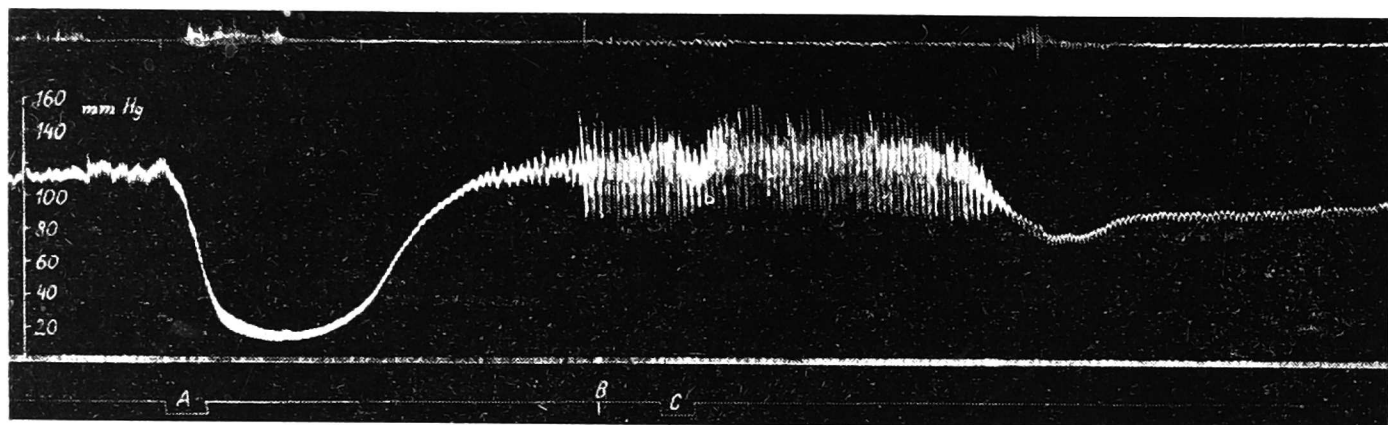
Fig. 2. Exp. 16, 15th July 58. A dog ♀, weight 9.4 kg, chloralose anaesthesia. At the top — graph of respiration, underneath — graph of arterial pressure, at the bottom — signal line indicating: A injection of 0.1 mg/kg arfonade intravenously, B 5 minutes interval, C injection of 0.1 g/kg Trypan Blue intravenously.

Przykładem najczęstszego przebiegu jednego z doświadczeń trzeciej grupy jest na ryc. 3 wycinek kimogramu z doświadczenia 28, w którym chwilowe i zaledwie do 80 mm Hg dochodzące obniżenie ciśnienia wystąpiło po 3 minutach od momentu wstrzyknięcia barwika.

Ryc. 4 przedstawia natomiast fragment kimogramu z doświadczenia 15, w którym po wstrzyknięciu barwika (C) wstrząs nie wystąpił, oddychanie nie uległo żadnym zaburzeniom, a ciśnienie nieco wzrosło.

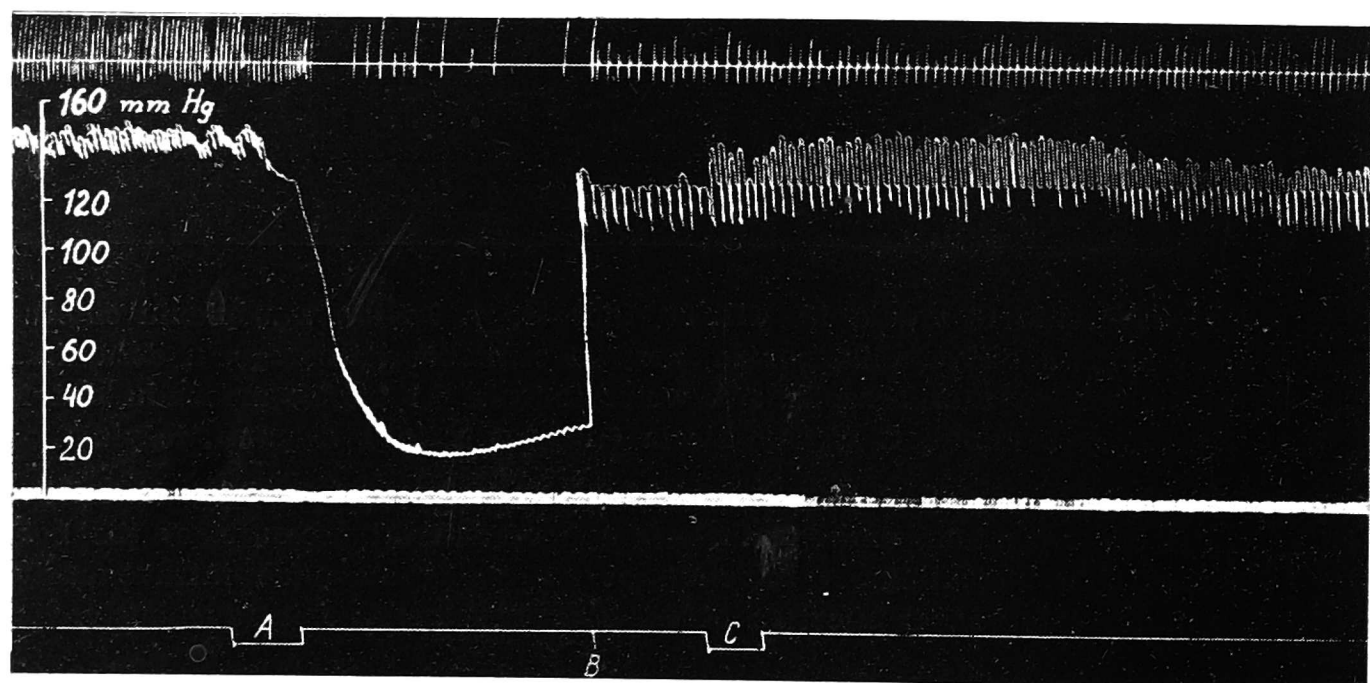
W trzeciej grupie doświadczeń, podobnie jak w poprzedniej, zupełnie nie pojawiły się zaburzenia czynności mięśni gładkich.

Obie grupy doświadczeń z zastosowaniem arfonadu wykazują więc na ogół hamujący wpływ tego ciała na przebieg wstrząsu barwikowego. Zwłaszcza zaburzenia hemodynamiczne ulegają wyraźnemu złagodzeniu.



Ryc. 3. Doświadczenie 28 z dnia 30. VII. 59. Pies ♂, w. 10,6 kg, narkoza chloralozowa. U góry pneumogram, poniżej krzywa ciśnienia tętniczego, u dołu linia sygnału oznaczająca moment: A wstrzyknięcia 0,2 mg/kg arfonadu dożylnie, B przerwy 50 minut, C wstrzyknięcia 0,1 g/kg błękitu trypanu dożylnie.

Fig. 3. Exp. 28. 30th July 59. A dog ♂, weight 10.6 kg, chloralose narcosis. At the top — pneumogram, underneath — graph of arterial pressure, at the bottom — the signal line indicates: A injection of 0.2 mg/kg arfonade intravenously, B 50 minutes interval, C injection of 0.1 g/kg of Trypan Blue intravenously.



Ryc. 4. Doświadczenie 15 z dnia 7. VII. 58. Pies ♂, w. 11,5 kg, uśpiony chloralozą. U góry pneumogram, poniżej krzywa ciśnienia tętniczego, u dołu sygnał elektryczny z zaznaczeniem: A dożylnego wstrzyknięcia 0,2 mg/kg arfonadu, B przerwy 45 minut, C dożylnego wstrzyknięcia 0,1 g/kg błękitu trypanu.

Fig. 4. Exp. 15, 7th July 58. A dog ♂, weight 11,5 kg, with chloralose anaesthesia. At the top — pneumogram, below — curve of arterial pressure, at the bottom — signal line denoting: A injection of 0.2 mg/kg arfonade intravenously, B 45 minutes break, C injection of 0.1 g/kg Trypan Blue intravenously.

Reakcje nerwowo-odruchowe w ciśnieniu tętniczym, oznaczane w 4 doświadczeniach grupy trzeciej, okazały się słabsze po zastosowaniu arfonadu zarówno na test adrenalinowy, jak i na pobudzenie n. trzewiowego w. prądem faradycznym.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Arfonad wobec działania sympatykolitycznego nie może mieć znaczenia w czasie już rozwiniętego wstrząsu, w którym — jak wiadomo — zawsze następuje przewaga układu nerwowego przywspółczulnego, a co również odnosi się do wstrząsu barwikowego [1]. Natomiast wpływ arfonadu, zastosowanego przed zadziałaniem czynnika wstrząsotwórczego, może mieć praktyczne znaczenie — jak to wykazały niniejsze badania oraz obserwacje w klinice chirurgicznej. Dotyczy to zwłaszcza mniejszych dawek arfonadu, których działanie jest stosunkowo szybko przemijające, choć nie mniej skuteczne w hamującym wpływie na rozwój objawów wstrząsowych.

Na czym polega korzystny wpływ arfonadu na przebieg wstrząsu — trudno ściśle odpowiedzieć na podstawie jedynie niniejszych obserwacji. Niewątpliwie jednak należy stwierdzić, że istotnym tu musi być wpływ blokujący czynność obwodowego aparatu naczynioruchowego, co zgadza się z tym, że czynność wszystkich narządów o utkaniu mięśni gładkich nie ulega zaburzeniu. Również odciążający wpływ na serce i krążenie małe [8] może być we wstrząsie działaniem korzystnym, chociaż równocześnie musi nasuwać zastrzeżenie wpływ zmniejszający akcję serca i zwalniający szybkość prądu krwi w tętnicy głównej [2].

Biorąc pod uwagę stwierdzone działanie przeciwskurczowe arfonadu we wstrząsie na tle dotychczasowych obserwacji, dokonanych przez badaczy już we wstępie wspomnianych, działanie to może się opierać na blokowaniu zwojów nerwowych i na wyzwalaniu histaminy z tkanek. Zwłaszcza to ostatnie działanie może tłumaczyć hamowanie dość złożonego mechanizmu wstrząsu, bo zarówno powstrzymanie spadku ciśnienia, jak zaburzeń oddechowych, jelitowych, czy pęcherza moczowego. Po początkowym okresie wpływu arfonadu na usuwanie histaminy z tkanek i wpływu tej histaminy, przychodziłoby do okresu, w którym zastosowanie czynnika wstrząsotwórczego okazuje się nieszkodliwe dla ustroju, lub tylko powodujące nieznaczne objawy wstrząsowe.

Za tym poglądem, że chodzi tu o usunięcie czy zmniejszenie wpływu histaminy, przemawiają zarówno doświadczenia *Schlichera*, *Paerischa* i *Kruga* jak i obserwacje *McCubbina* i *Page'a*. *Schlicher* i wsp. wykazali metodą Lasta i Loewa na pozbawionej włosów skórze brzucha świnki morskiej wyraźny odczyn na histaminę po arfonadzie i dożylnym wstrzyknięciu błękitu trypanu. Badacze ci stwierdzili również, że spazm jelit wywołany przez histaminę, może być usunięty przez podanie arfonadu. *McCubbin* i *Page* wyrażają przypuszczenie, że uwalnianie histaminy stanowi główny mechanizm działania arfonadu o znaczeniu obwodowym. Za tym mechanizmem najbardziej jednak przemawiają badania *Mitchella* i wsp.,

które wykazują zwiększenie ilości histaminy we krwi. Działanie to zostało jednak stwierdzone przez autorów tylko po większych dawkach arfonadu.

Oдноśnie niniejszych obserwacji wydaje się, że hamujący wpływ arfonadu na przebieg wstrząsu, wywołanego wstrzyknięciem błękitu trypanu, jest możliwy przez usuwanie histaminy tkankowej i że prawdopodobnie odbywa się na tej drodze. Jednak dla potwierdzenia tej tezy lub jej obalenia o wpływie arfonadu, a przede wszystkim dla wyjaśnienia samego mechanizmu działania wstrząsu barwikowego, potrzebne są osobne doświadczenia, które będą stanowić w najbliższej przyszłości temat własnych badań.

WNIOSKI

Arfonad, zastosowany dożylnie u psów w dawce 0,1 lub 0,2 mg/kg przed wywołaniem doświadczalnego wstrząsu barwikowego (wstrzyknięciem błękitu trypanu), w wybitny sposób wpływa na jego przebieg. W szczególności powoduje całkowite zahamowanie lub złagodzenie objawów hemodynamicznych, a zwłaszcza zapobiega gwałtownym zmianom w ciśnieniu tętniczym. Podobnie, choć w mniejszym stopniu, arfonad łagodzi wstrząsowe zaburzenia oddechowe. Prócz tego po wstrzyknięciu arfonadu dawka wstrząsowa barwika nie wywołuje zaburzeń narządów o muskulaturze gładkiej, co najbardziej jest widoczne we wpływie hamującym perystaltykę przewodu pokarmowego. Być może, że korzystny wpływ arfonadu na przebieg wstrząsu barwikowego dochodzi do skutku przez wyrzucenie histaminy tkankowej do krwi. Natomiast działanie arfonadu, blokujące zwoje nerwowe o sympatykolitycznej przewodzie, jest w rozwiniętym już wstrząsie objawem niekorzystnym.

Я. Керш

ВЛИЯНИЕ АРФОНАДА НА ТЕЧЕНИЕ ПИГМЕНТНОГО ШОКА

Содержание

Арфонад, применяемый у собак внутривенно в дозе 0,1 или 0,2 мг/кг до вызывания экспериментального пигментного шока (при помощи впрыскивания трипановой синьки), замечательно влияет на его течение. В частности он вызывает полное заторможение или уменьшение гемодинамических симптомов и особенно противодействует бурным изменениям артериального кровяного давления. Так же, хотя в меньшей степени, арфонад ослабляет шоковые дыхательные расстройства. Кроме того, после введения арфонада шоковая доза коллоида не выхывает расстройств органов с гладкой мускулатурой, что видно яснее в его тормозящем влиянии на перистальтику пищеварительного тракта. Быть может, благоприятное влияние арфонада на течение пигментного шока происходит благодаря удалению

тканевого гистамина в кровь. Наоборот, действие арфонада, блокирующее нервные ганглии с симпатиколитическим перевесом в уже развитом шоке является неблагоприятным симптомом.

J. Kiersz

THE EFFECT OF ARFONADE ON THE COURSE OF DYE-SHOCK

Summary

Arfonade, administered to dogs in intravenous injections of 0.1 mg/kg or 0.2 mg/kg, before inducing dye-shock (injection of trypan blue), significantly affects the course of dyeshock. In particular, it causes either complete inhibition of haemodynamic symptoms or alleviates them especially in preventing sudden changes in arterial pressure. Similarly, though to a lesser degree, arfonade allays respiratory disorders brought about by dye-shock. A part from this after injecting arfonade the dye-shock dose does not invoke disorders in organs of smooth musculature, an effect most widely evident in the inhibitory action on alimentary canal peristalsis. Perhaps this beneficial influence of arfonade on the course of dye-shock is due to ejection of tissue histamine into the blood. On the other hand, arfonade has an unfavourable effect where the dye-shock has developed in blocking predominantly sympaticolitic nerve ganglions.

PIŚMIENNICTWO

1. *Benelli C., Rougier C.*: *Thérapie* (Paris), 1958, 13, 538.
2. *De Carrera R.*: *Revista Cubana de Cardiologia*, 1958, 19, 46.
3. *Kiersz J.*: *Prace Komisji Med. Dośw. P. T. P. N.*, Poznań, 1955, 11, 245.
4. *McCubbin I. W., Page I. H.*: *J. Pharmacol.*, 1952, 105, 437.
5. *Mitchell R., Newman P. I., McGillivray D., Clark B. B.*: *Federat. Proc.*, 1951, 10, 325.
6. *Paerisch M., Schlicher L.*: *Z. inn. Med.*, 1956, 11, 593.
7. *Randall I., Peterson W. G., Lehman G.*: *J. Pharmacol.*, 1949, 97, 48.
8. *Sarnoff S. I., Goodale W. T., Sarnoff L. C.*: *Circulation (New York)*, 1952, 6, 2.
9. *Schlicher L., Paerisch M., Krug H.*: *Anaesthesist*, 1957, 6, 188.

Otrzymano: 15. 1. 1960 r.