

BADANIA W SPRAWIE PIERWOTNEJ PRZYCZYNY SPADKU CIŚNIENIA KRWI PO HISTAMINIE

Z Zakładu Patologii Og. i Dośw. A. M. w Warszawie

Kierownik: prof. dr J. Walawski

Zagadnienie pierwotnego mechanizmu powstawania spadku ciśnienia tętniczego krwi po podaniu histaminy dożylnie oddawna interesuje badaczy. Mimo, zdawałoby się, już ściśle ustalonych faktów i danych doświadczalnych istnieją rozbieżności w tłumaczeniu pierwotnego mechanizmu powstawania spadku ciśnienia tętniczego krwi. Obecnie na zagadnienie to istnieją dwa zasadnicze poglądy. Pierwszy pogląd, któremu hołduje szkoła fizjologów warszawskich opiera się na tym, że histamina działa na naczynia włosowate, które jako jad kapilarny rozszerza. Spadek więc ciśnienia tętniczego krwi byłby uzależniony od zwiększenia się pojemności rozszerzonych naczyń, zwłaszcza w jamie brzusznej i zalegania w nich krwi. W tym poglądzie Dale i Richard wysunęli następujące czynniki, które warunkują spadek ciśnienia tętniczego krwi: 1) rozszerzenie naczyń włosowatych, 2) rozszerzenie drobnych tętniczek u ludzi, małp i psów, 3) zwężenie naczyń tętniczych posiadających dużo włókien mięśni gładkich. Jeżeli dodamy do tego, że histamina zwęża żyły wątrobowe obkurczając mięśniówkę gładką zwłaszcza zaś wałków Simonsa i w związku z tym wywołuje duży zastój krwi w wątrobie, to należałoby przyjąć, że pierwotny mechanizm spadku ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu histaminy dożylnie w dawkach małych jest pochodzenia naczyniowego. Serce natomiast nie może sprostać zadaniu utrzymania na odpowiednim poziomie ciśnienia krwi, mimo przyspieszenia czynności, gdyż za mało krwi dopływa do niego i objętość minutowa serca jest mniejsza niż w normie. Czynność serca ulega więc wtórnemu osłabieniu z powodu nie wypełnienia jam serca. Tego rodzaju osłabienie pracy serca w oparciu o prawo Starlinga jest znane z obserwacji przypadków klinicznych.

Drugi pogląd reprezentowany u nas przez Klisieckiego i Hołobuta opiera się na tym, że histamina jako jad wpływa ujemnie na pracę komory lewej i że wstrząs histaminowy pochodzi z osłabienia serca nie zaś z rozszerzenia obwodowych naczyń. Pierwotny więc mechanizm spadku ciśnienia krwi byłby według tego poglądu związany z osłabieniem czynności serca, natomiast rozszerzenie naczyń odgrywałoby rolę dopiero w okresach późniejszych.

W związku z toczącym się u nas już od lat sporem nad zagadnieniem pierwotnego mechanizmu powstawania spadku ciśnienia tętniczego krwi, przeprowadziłem dodatkowe doświadczenia starając się ustalić rolę czynności serca w tym zagadnieniu.

METODYKA

Badania swoje przeprowadziłem na psach. Psy były w narkozie pentotalowej i eterowej. U części psów wykonywano usunięcie półkul mózgowych. Ciśnienie zapisywano manometrem Ludwiga. Histaminę wprowadzano do żyły szyjnej. Dla zapobieżenia wystąpienia osłabienia czynności serca podawano strofantynę, która działa szybko i wzmacnia siłę skurczów mięśnia sercowego, zwłaszcza zaś komory lewej na czas 6 — 8 godzin (*Kubikowski*). Strofantyna nie wpływa na naczynia krwionośne. Podawałem również cedilanid. Środki nasercowe podawałem przed wprowadzeniem histaminy, równocześnie z wprowadzeniem histaminy lub w innych kombinacjach omówionych niżej. Naparstnicy purpurowej nie używałem ze względu na długi okres koniecznej kumulacji w sercu. Podawałem również dla porównania efektu hipotensyjnego ślinę, która obniża ciśnienie krwi przez rozszerzenie naczyń, jak to ustaliłem w jednej z dawniejszych swoich prac.

W części badań włączałem do doświadczenia elektrokardioskop, na którym oglądano krzywą elektrokardiograficzną.

Dawki leków nasercowych były jak na psy o wadze od 9 - 11 kg duże. (*Strophosid* 1 ml i *Cedilanid* 2 ml.). Histaminę w roztworze 1 : 10.000 stosowano w dawkach od 50 — 300 mikrogramów na psa. Te dawki histaminy wywoływały duży i dość gwałtowny spadek ciśnienia krwi, odpowiadający wstrząsowi histaminowemu.

WYNIKI DOŚWIADCZEŃ

Wyniki doświadczeń przeprowadzonych w różnych kombinacjach podawania środków nasercowych i histaminy są następujące:

Kombinacja pierwsza: po podaniu strofozydu dożylnie ciśnienie krwi na krzywej wzrastało stopniowo ustalając się po 10 — 30 sekundach na poziomie nieznacznie wyższym w porównaniu z normą. Świadczyło to o tym, że lek zadziałał na serce wzmagając jego czynność. Podanie po 2 — 5 minutach od chwili wprowadzenia strofozydu, 100 mikrogramów histaminy powodowało we wszystkich tego rodzaju doświadczeniach gwałtowny spadek ciśnienia krwi. Charakter krzywej spadku ciśnienia krwi i stopień spadku niczym nie różniły się od krzywej uzyskanej wyłącznie po podaniu histaminy. Mimo więc, że czynność serca została wzmocniona działaniem strofantyny, występował właściwy dla histaminy spadek ciśnienia krwi.

Kombinacja druga: bezpośrednio po podaniu strofozydu wprowadzono 0,2 mg histaminy. Krzywa spadku ciśnienia krwi w tego typu doświadczeniach nie różniła się od krzywej właściwej dla samej histaminy.

Kombinacja trzecia: psu wprowadzono dożylnie przygotowaną w naczyniu mieszaninę strofantyny i histaminy w ustalonych poprzednio dawkach. W tych doświadczeniach krzywa spadku ciśnienia krwi również nie różniła się od krzywej uzyskanej po wprowadzeniu od 100 — 200 mikrogramów czystej histaminy.

Kombinacja czwarta: najpierw podawano dożylnie histaminę w dawce 0,2 mg, na szczycie zaś spadku ciśnienia krwi wprowadzono strofozyd. Krzywa ciśnienia krwi nie wykazywała żadnych zmian i powrót ciśnienia do normy wyjściowej odbywał się tak, jak bez podawania środków nasercowych. Strofozyd więc, mimo wzmagania czynności serca, nie wpływał ani na charakter ani na szybkość podnoszenia się ciśnienia tętniczego krwi do normy wyjściowej.

Takie same wyniki uzyskano po zastosowaniu w różnych kombinacjach cedilanidu zamiast strofantyny. W niektórych doświadczeniach uzyskiwano po zastosowaniu dużych dawek środków nasercowych migotanie przedsionków. W tych przypadkach podanie od 200 mikrogramów histaminy dożylnie wywoływało spadek ciśnienia krwi niczym nie różniący się od standartowych spadków ciśnienia uzyskiwanych po histaminie.

Spadki ciśnienia krwi po podaniu histaminy i po środkach nasercowych podawanych w różnych kombinacjach w stosunku do histaminy występują znacznie większe i gwałtowniejsze u psów pozbawionych półkul mózgowych. Świadczy to o tym, że zjawiska i reakcje wegetatywne z braku wpływów hamujących z kory mózgowej są bardziej nasilone i te same dawki histaminy wywołują różnego nasilenia spadki ciśnienia krwi w zależności od obecności lub braku półkul mózgowych.

Badania porównawcze przeprowadzone z użyciem śliny, która zawiera ciała obniżające ciśnienie krwi, wykazały, że spadek ciśnienia krwi uzyskany po wprowadzeniu do krwi śliny niczym nie różni się od spadku uzyskanego po histaminie. Jak ustaliłem w jednej z dawniejszych swoich prac, ślina działa rozszerzająco na naczynia obwodowe. Podanie środków nasercowych nie zmienia działania hipotensyjnego śliny i charakteru krzywej.

Krzywych ciśnienia krwi uzyskanych z doświadczeń nie podaję z braku miejsca. Były jednak one demonstrowane na posiedzeniu Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego w dniu 18 kwietnia 1955 roku.

Doświadczenia, w których stosowano adrenalinę dla wzmożenia czynności serca, a później podawano histaminę, wykazały, że histamina i w tych przypadkach obniża ciśnienie krwi. Obraz spadku jest jednak nieco inny, gdyż adrenalina działa zarówno na serce jak i na naczynia.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z doświadczeń, w których zapobiegano wystąpieniu osłabienia czynności serca środkami nasercowymi wynika, że pierwotnym mechanizmem spadku ciśnienia krwi po podaniu małych dawek histaminy jest rozszerzenie naczyń obwodowych. Te doświadczenia również potwierdzają tezę innych badaczy, że wstrząs pohistaminowy jest wynikiem czynnościowego porażenia naczyń włosowatych, do czego dołącza się jeszcze zaburzenie krążenia wątrobowego w związku ze skurczem mięśni gładkich żył wątrobowych. Serce odgrywałoby dopiero rolę w okresie późniejszym to jest wtedy, gdy nastąpi jego osłabienie z niedostatecznego wypełnienia komór serca.

Zachodzi pytanie do jakiej grupy wstrząsów należy zaliczyć wstrząs histaminowy? *Klisiński* odróżnia wstrząsy mózgowe i sercowe, nie podaje natomiast wstrząsów pochodzenia naczyniowego. Wstrząs histaminowy *Klisiński* zalicza do wstrząsów sercowych.

Badania moje przeprowadzone z zastosowaniem środków nasercowych przed podaniem histaminy nie pozwalają zaliczyć wstrząsu histaminowego do wstrząsu sercowego. Serce bowiem wzmocnione środkami nasercowymi nie powinno ulec osłabieniu natychmiast po podaniu histaminy. Zresztą i sama histamina jest ciałem wzmagającym czynność serca, co potwierdzają również ostatnie badania *Czubalskiego*, *Kordeckiego* i *Panasewicza*.

Wiadomo, że po wprowadzeniu małej dawki histaminy następuje przyspieszenie i wzmocnienie skurczów serca: ton pierwszy jest wtedy bardzo głośny, ton zaś drugi nad koniuszkiem, tętnicą główną i płucną jest bardzo słabo słyszalny. Znane są również fakty, że histamina u hipotoników daje znacznie mniejsze obniżenie ciśnienia krwi niż u zdrowych lub hipertoniców z powodu i tak już rozszerzonego łożyska naczyniowego u hipotoników. Jeżeli zaś serce będzie niewydolne i ciśnienie krwi niskie, to u takich osób podanie histaminy nie wywołuje już spadku ciśnienia krwi, chociaż trujący wpływ histaminy na serce istnieje. Badania moje, w których ciśnienie krwi po podaniu histaminy obniża się nie wiele z powodu niskiego ciśnienia krwi uzyskanego uprzednio przez wprowadzenie dożylnie nie odbiałczonej śliny również nie przemawiają za sercowym pochodzeniem wstrząsu histaminowego. Doświadczenia, w których usuwałem pólkule mózgowe u psów i uzyskiwałem po podaniu histaminy bardziej nasilony spadek ciśnienia krwi, tak samo nie przemawiają za sercowym mechanizmem wstrząsu histaminowego. Byłoby bowiem nie zrozumiałe, dlaczego serce u psów pozbawionych pólkul mózgowych ma szybciej słabnąć pod wpływem takiej samej dawki jadu niż u psów z zachowanymi pólkulami mózgowymi. Badania *Kalety* i *Markiewicza* wykonane w naszym Zakładzie na psach również nie potwierdzają sercowego pochodzenia wstrząsu histaminowego. Stwierdzili bowiem oni, że w okresie spadku ciśnienia krwi zwiększa się w niej zawartość adrenaliny a przecież wiemy, że adrenalina wzmacnia czynność serca. Wszystkie te fakty przemawiają za tym, że wstrząs histaminowy jest pochodzenia naczyniowego.

W związku z tym, że wstrząs histaminowy jest bardzo podobny do wstrząsu anafilaktycznego, wielu badaczy doszukiwało się w tym wstrząsie mechanizmu sercowego. Wszystkie jednak doświadczenia wykazały, że wstrząs anafilaktyczny nie ma w swoim podłożu osłabienia czynności serca, mimo dużego spadku ciśnienia krwi u psów. Koncepcje o pierwotnym osłabieniu czynności serca we wstrząsie anafilaktycznym zostały odrzucone. Klinika również dostarcza dowodów, że różnego rodzaju zapaście — które często niesłusznie utożsamia się z pojęciem wstrząsu — mają w swoim podłożu porażenie naczyń bądź pochodzenia ośrodkowego bądź obwodowego. Zwłaszcza zapaście z gwałtownym spadkiem ciśnienia krwi w chorobach zakaźnych są pochodzenia naczyniowego nie zaś sercowego gdyż, jak wykazały moje elektrokardiograficzne badania w durze plamistym, serce w tej chorobie nie ulega uszkodzeniu. Pierwotną więc przyczyną powstawania spadku ciśnienia krwi po podaniu małych dawek histaminy dożylnie jest rozszerzenie naczyń, zwiększenie pojemności łożyska naczyniowego i zmniejszenie się ilości krwi krążącej. Osłabienie czynności serca jest sprawą wtórną i występuje tym wyraźniej im dłużej utrzymuje się niskie ciśnienie krwi wywołane częstym podawaniem histaminy.

Spór toczący się w sprawie pierwotnego mechanizmu powstawania spadku ciśnienia krwi po wprowadzeniu histaminy dożylnie jest, wydaje się, sprawą nie istotną. Wiemy, że wstrząsu histaminowego nie możemy znieść przez podawanie środków zarówno nasercowych jak i naczyniowych. Zresztą mechanizm powstawania spadku ciśnienia krwi po podaniu histaminy musi być rozpatrywany na płaszczyźnie jedności czynnościowej układu krążenia, to jest serca i naczyń. Wiemy bowiem z kliniki, że w ustroju, w którym występują zaburzenia w czynności naczyń, serce

wykazuje nieprawidłową czynność i odwrotnie. Czynność dwóch elementów układu krążenia, to jest serca i naczyń, nie może być rozpatrywana oddzielnie w takich zjawiskach jak zaburzenia w tym układzie. W zjawisku więc spadku ciśnienia krwi po podaniu histaminy bierze udział zmiana czynności całego układu krążenia, to jest zarówno serca jak i naczyń. Regulacja bowiem czynności naczyń i serca ze strony układu nerwowego jest wspólna i dochodzi do skutku przede wszystkim na drodze odruchowej z interoreceptorów naczyniowych. Pierwotną jednak przyczyną spadku ciśnienia krwi we wstrząsie, ściślej w zapaści, po podaniu histaminy jako jadu kapilarnego jest znaczne zwiększenie się pojemności układu naczyniowego z wtórnym słabieniem czynności serca.

Ю. В а л я в с к и

ИССЛЕДОВАНИЯ НАД ПЕРВИЧНОЙ ПРИЧИНОЙ ПАДЕНИЯ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГИСТАМИНОВОМ ШОКЕ

С о д е р ж а н и е

Падение кровяного давления после внутривенного введения гистамина — одни исследователи объясняют расширением периферических сосудов, другие — ослаблением деятельности сердца. Автор исследовал действие гистамина в дозах 50—300 микрограмма на кровяное давление у собак весом 9—11 кг. с одновременным применением в разных комбинациях средств, усиливающих функцию сердца. На основании своих опытов автор утверждает, что падение кровяного давления после введения гистамина в вену является результатом расширения сосудов. Недостаточность деятельности сердца представляет собою явление вторичное, как результат недостаточного поступления в него крови из венозного русла.

J. W a l a w s k i

INVESTIGATIONS ON THE PRIMARY CAUSE OF BLOOD PRESSURE DROP CAUSED BY HISTAMINE

S u m m a r y

The blood pressure drop which follows intravenous injection of histamine is explained by a group of authors by widening of the vascular bed, by others by weakening of heart action. The author investigated the action of histamine in dogs as combined with various drugs exerting their influence on heart activity.

On the basis of his experiments the author concludes that the drop in blood pressure following histamine administration is of vascular origin and is caused by the widening of blood vessels, the depression of heart action is secondary and caused by inadequate blood flow.

Otrzymano: 30. IV. 1955.