

УДК 612.57

МОДИФИКАЦИЯ ГЕПАРИНОМ ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДРОПЕРИДОЛА

© 2010 г.

*А.Г. Бутылин*¹, *А.Е. Хомутов*¹, *К.А. Пурсанов*²

¹ Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

² Нижегородская государственная медицинская академия

kfg@bio.unn.ru

Поступила в редакцию 08.04.2010

В экспериментах на кошках изучено влияние экзогенного и эндогенного гепарина на нарушения проведения возбуждения в верхнем шейном симпатическом ганглии (ВШСГ), вызванные дроперидолом. Показано, что дроперидол угнетает проведение возбуждения в ВШСГ, действуя как в области пресинаптического, так и постсинаптического окончания. Гепарин в значительной степени снижает ганглиоблокирующий эффект дроперидола.

Ключевые слова: дроперидол, гепарин, верхний шейный ганглий.

Введение

Нейролептаналгезия – своеобразный метод обезболивания, отличающийся как от наркоза, так и от местной анестезии. Нейролептаналгезия вызывается состоянием нейролепсии (под действием дегидробензперидола) и выраженной анальгезии (под действием фентанила).

Дегидробензперидол, или дроперидол, в наибольшей степени отвечает требованиям к идеальному нейролептику для целей анестезии по сравнению с большим числом других изученных веществ из этой группы. Отличительной чертой дроперидола является низкая токсичность и большая широта терапевтической дозы [1].

Биохимический механизм действия дроперидола связан, по-видимому, главным образом с его влиянием на моноаминовый обмен. Если придерживаться точки зрения о важном значении аминов в функции проведения в центральной нервной системе, то вызываемое нейролептиком снижение концентрации аминов в центральных синапсах должно иметь следствием нарушение нервного проведения [2].

Дроперидол применяют не только при нейролептаналгезии, но и при нейролептанестезии, и как противорвотное средство. Известно, что противорвотный эффект достигается дофаминергической блокадой, в то же время анестетическое действие дроперидола изучено мало. Так как гамма-аминомасляная кислота типа А и нейрональные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы являются точкой приложения для многих анестетиков, группа авторов [3] исследовала способ-

ность дроперидола влиять на данные рецепторы. Дроперидол ингибирует активность рецепторов: ГАМК(А)-альфа1бета1гамма-2 рецептора и альфа-7 никотинового ацетилхолинового рецептора. Предполагают, что субмаксимальная блокада ГАМК происходит в пределах ранга концентраций и может привести к дисфории, беспокойству, что ограничивает применение высоких доз дроперидола в клинике. Ингибирование альфа-7 никотиновых АХ рецепторов может быть ответственно за анестетическое действие дроперидола [3]. Однако влияние дроперидола на ацетилхолиновые рецепторы периферических ганглиев, а также действие гепарина на ганглиоблокирующий эффект нейролептика остаются не изученными.

Материалы и методы

В качестве подопытных животных были использованы половозрелые кошки обоих полов, массой 2.5–3.2 кг. Всего для проведения опытов и контрольных экспериментов было использовано 40 животных.

При изучении холинолитических свойств дроперидола и его соединений с гепарином в качестве тест-объекта был использован верхний шейный симпатический ганглий (ВШСГ) кошки, который является хорошо изученным и наиболее удобным для подобного рода целей [4–6].

Основной принцип исследования сводился к электрическому раздражению преганглионарных волокон шейного симпатического ствола с регистрацией сокращений третьего века глаза

Таблица 1

Сравнительная характеристика холинолитического действия дроперидола (% от нормы) при разных способах введения

Способ введения	Норма	Стат. показ.	Время от введения, мин							
			0,5	2	5	10	20	40	50	60
в/а (0.1 мг/кг)	100	M	70	55	44	30	20	15	15	8
		m	6.4	6.8	7.2	8.7	12.1	14.7	14.7	16.4
в/в (1 мг/кг)	100	M	48	20	11	10	7.1	1.4	0	0
		m	11.1	11.2	10.8	9.6	7.0	1.0	–	–
в/м (5 мг/кг)	100	M	76	77	70	72	65	70	69	66
		m	11	13	13	13	13	12	13	14

кошки или потенциалов постганглионарных волокон. Преганглионарные волокна раздражали прямоугольными импульсами длительностью 3 миллисекунды от стимулятора ЭСУ-1. Стимулы всегда были супрамаксимальными по амплитуде, что гарантировало возбуждение постоянного числа преганглионарных волокон. Частоту импульсов варьировали в зависимости от условий эксперимента.

При изучении влияния дроперидола, гепарина и их совместного применения на эффект посттетанической потенциации (ПТП), связанной с функционированием пресинаптического окончания, проводили регистрацию биоэлектрических потенциалов постганглионарных волокон. Схема опыта заключалась в следующем: преганглионарный ствол раздражали одиночными стимулами, затем следовала ритмическая стимуляция в течение 10 секунд с частотой 30 имп/сек, после чего пресинаптические волокна вновь раздражали одиночными стимулами, характеристика которых до и после тетануса оставалась одинаковой. Сравнивали величину потенциала постганглионарных волокон до и через 30, 60 и 120 секунд после тетанизации в норме и на фоне действия исследуемых веществ.

Результаты опытов были статистически обработаны с помощью программы «Биостатистика» с использованием критерия Стьюдента [7].

Результаты и их обсуждение

В условиях клиники дроперидол, содержащий в 1 мл раствора 2.5 мг сухого вещества, вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно. При внутримышечном введении дроперидола в дозе 2.5 мг/кг эффект начинает проявляться через 5–15 минут, а максимальное действие развивается через 30–40 минут; продолжительность действия препарата 6–8 часов. Дроперидол после внутривенного введения начинает действовать уже через 5 минут, а максимум действия отмечается через 20 минут после введения.

Нами была проведена сравнительная характеристика трех способов введения: внутриартериального, внутримышечного и внутривенного (табл. 1).

При ретроградном введении дроперидола в язычную артерию в дозе 0.1 мг/кг уже через 30 секунд наблюдалось резкое снижение амплитуды сокращений третьего века кошки в ответ на раздражение симпатического ствола. Далее, с течением времени, процесс угнетения межнейронной передачи возбуждения прогрессировал и к концу наблюдения (60 мин) амплитуда сокращений мигательной перепонки составляла 6–10% от исходной (табл. 1).

При внутримышечном введении дроперидола в дозе 2.5 мг/кг изменений ганглионарной передачи возбуждения в ВШСГ не отмечалось. В связи с этим была увеличена доза нейролептика до 5 мг/кг, которая вызывала гиподинамию экспериментальных животных [8], но в наших экспериментах достаточно слабо влияла на межнейронную передачу возбуждения (табл. 1).

Внутривенное введение дроперидола в дозе 1.0 мг/кг сопровождалось резким снижением амплитуды сокращений третьего века кошки уже на 30-й секунде после инъекции препарата. В дальнейшем угнетение проведения возбуждения прогрессировало и к 50-й минуте наступала полная блокада синаптической передачи в ВШСГ (табл. 1). В связи с тем, что внутривенное введение наиболее адекватно клиническому применению препарата, а ганглиоблокирующее действие отчетливо выражено, в последующих экспериментах применяли именно этот способ введения.

Ранее работами, выполненными на кафедре физиологии и биохимии человека и животных ННГУ [8, 9] было показано, что гепарин в смеси с дроперидолом в значительной мере снижает нейролептическое действие препарата, в частности гиподинамию, вызванную дроперидолом.

В нашей работе дроперидол инкубировался с гепарином при комнатной температуре в течение 15 минут в следующих весовых соотноше-

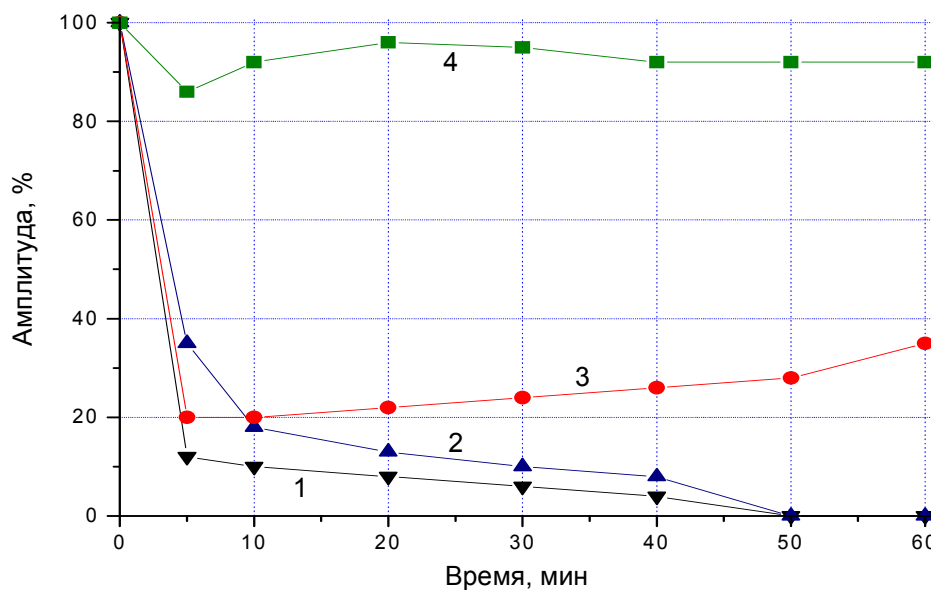


Рис. 1. Ганглиоблокирующее действие дроперидола и смеси дроперидол-гепарин при внутривенном введении: 1 – дроперидол (1 мг/кг); 2 – дроперидол-гепарин (1:0.5); 3 – дроперидол-гепарин (1:50); 4 – дроперидол-гепарин (1:5)

ниях: 1:0.05; 1:0.5; 1:5; 1:50. При введении смеси дроперидол-гепарин в соотношении 1:0.05, так же как и при введении только дроперидола, уже через 30 с наблюдалось резкое снижение амплитуды сокращений третьего века глаза кошки в ответ на раздражение преганглионарного ствола, а к 40-ой минуте отмечалась полная блокада проведения возбуждения (рис. 1).

Иная картина наблюдалась при инъекции смеси дроперидол-гепарин в весовом соотношении 1:5. Через 30 с после введения смеси амплитуда сокращений мигательной перепонки снижалась до $77 \pm 11\%$ от исходной. Однако этот процесс был кратковременным и уже к 10-й минуте от момента инъекции амплитуда восстанавливалась до 90–92% от исходной (рис. 1). Другие соотношения смеси дроперидол-гепарин (1:0.5 и 1:50) вызывали меньший антихолинергический эффект (рис. 1).

При предварительном введении гепарина в дозе 500 мг/кг ганглиоблокирующее действие дроперидола (1 мг/кг) резко снижается. Через 30 с после введения дроперидола на фоне действия гепарина амплитуда сокращений мигательной перепонки снижается в среднем до 79% от исходной. Однако дальнейшее снижение амплитуды происходит очень медленно и только к 60-ой минуте от введения достигает 70% от исходной, в то время как при введении дропери-

дола (1 мг/кг) в это время отмечается полная блокада межнейронной передачи возбуждения в ВШСГ (рис. 2).

Интересные данные были получены при введении гепарина на фоне действия дроперидола (рис. 2). В этом случае картина нарушения межнейронной передачи возбуждения была аналогичной с гангиолитическим эффектом, наблюдаемым при инъекции только дроперидола.

В предыдущих опытах дроперидол вводился в дозе 1 мг/кг, что приводило к резкому снижению амплитуды сокращений третьего века. В данной серии экспериментов дроперидол использовался в дозе 0.3 мг/кг. Такое трехкратное снижение дозы нейролептика сопровождалось незначительным снижением (на 6–8%) амплитуды сокращений мигательной перепонки (рис. 2).

Предварительное введение протамин сульфата в дозе 0.5 мг/кг блокировало эндогенный гепарин на 20–30 минут. В условиях вызванной гипогепаринемии в течение первых 2–5 минут от момента введения дроперидола амплитуда сокращений третьего века глаза кошки снижалась до 40–45% от исходной, затем следовало повышение амплитуды и в период с 30-й до 60-й минуты от момента введения нейролептика она стабилизировалась на уровне 78–80% от исходной (рис. 2).

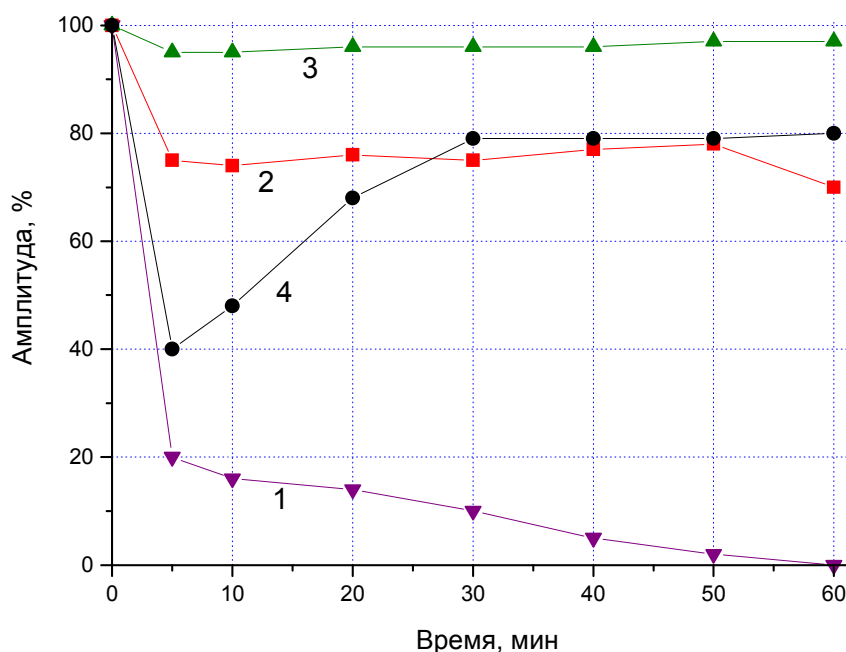


Рис. 2. Ганглиоблокирующее действие дроперидола на фоне гипо- и гипергепаринемии: 1 – гепарин (500 МЕ/кг) на фоне дроперидола (1 мг/кг); 2 – дроперидол (1 мг/кг) на фоне гепарина (500 МЕ/кг); 3 – дроперидол (0.3 мг/кг); 4 – дроперидол (0.3 мг/кг) на фоне протамин сульфата (0.5 мг/кг)

Ганглиоблокирующие вещества, к которым относится, как показали наши исследования, и дроперидол, могут влиять на различные звенья синаптической передачи: а) на синтез и выделение ацетилхолина; б) на взаимодействие медиатора с постсинаптическим рецептором; в) на разрушение ацетилхолина холинэстеразой.

При изучении возможных механизмов ганглиолитического действия дроперидола и влияния на этот процесс экзогенного гепарина было использовано внутриаертериальное введение исследуемых веществ, так как именно при этом способе введения максимально исключаются влияния на межнейронную передачу в ВШСГ со стороны других систем.

Как уже указывалось выше, одним из проявлений ганглиоблокирующего действия является нарушение взаимодействия медиатора с постсинаптическим рецептором. Для проверки действия дроперидола на это звено синаптической передачи, экзогенный ацетилхолин в разведении $1:10^5$ в количестве 1 мл вводили в язычную артерию ретроградно. Через несколько секунд латентного периода наступало сокращение мышц, связанных с мигательной перепонкой, вызванное возбуждением клеток ганглия. После стадии возбуждения клеток ганглия следовало снижение тонуса мышц мигательной перепон-

ки, связанное с расщеплением экзогенного ацетилхолина ацетилхолинэстеразой.

После однократного введения дроперидола амплитуда сокращений третьего века кошки в ответ на преганглионарную стимуляцию и в ответ на введение экзогенного ацетилхолина снижалась на 52–10% по сравнению с исходной величиной. После второго введения дроперидола на 20-й минуте от момента инъекции ганглионарный возбуждающий эффект от действия экзогенного ацетилхолина отсутствовал, а раздражение преганглионарных волокон сопровождалось ответной реакцией мигательной перепонки.

Иная картина наблюдалась при предварительном введении гепарина в дозе 500 МЕ/кг, не влияющей на синаптическую активность ВШСГ. После первого введения дроперидола ганглионарный возбуждающий эффект экзогенного ацетилхолина увеличивался, а после 2-го введения нейролептика сразу же исчезал, хотя раздражение преганглионарных волокон сопровождалось 100%-ной амплитудой сокращения третьего века.

Таким образом, дроперидол блокирует ганглионарный возбуждающий эффект экзогенного ацетилхолина, но в значительно меньшей степени воздействует на эндогенный медиатор,

Таблица 2

Влияние дроперидола и физостигмина на возбуждающий эффект ацетилхолина на фоне действия гепарина

Условия эксперимента	Условия раздражения	Амплитуда сокращений, %		
		<i>M</i>	<i>m</i>	<i>t</i>
Дроперидол (0.1 мг/кг)	Преганглионары	65.8	9.3	5.1
	Ацетилхолин	28.2	3.7	7.8
Физостигмин на фоне дроперидола	Преганглионары	18.9	5.3	7.2
	Ацетилхолин	128	26.1	4.0
Гепарин–дроперидол–физостигмин	Преганглионары	96.2	8.4	0.9
	Ацетилхолин	92.1	5.3	1.4

который выделяется при раздражении преганглионарных волокон. Как экзогенный, так и эндогенный ацетилхолин разрушаются ацетилхолинэстеразой, что обеспечивает возникновение постсинаптического потенциала.

Фармакологические вещества, способные инактивировать холинэстеразу, приводят к накоплению ацетилхолина, выделяющегося из окончаний холинергических нервов, и усиливают его действие на органы и ткани. Вызываемые ингибиторами холинэстеразы эффекты поэтому во многом сходны с эффектами, вызываемыми ацетилхолином и холиномиметическими веществами [10].

Нами в качестве антихолинэстеразного препарата был использован физостигмин, так как его эффект непродолжителен и вызывает временное, обратимое угнетение активности фермента [10].

После интракаротидного введения дроперидола в дозе 0.1 мг/кг амплитуда сокращений третьего века в ответ на преганглионарную стимуляцию снижалась до $65.8 \pm 2.3\%$ от исходной, а в ответ на введение экзогенного ацетилхолина – до $28.2 \pm 3.7\%$ (табл. 2).

Инъекция физостигмина (0.4 мг/кг) на фоне действия дроперидола сопровождалась снижением амплитуды ответной реакции третьего века на раздражение симпатического ствола, в то время как возбуждающий ганглионарный эффект экзогенного ацетилхолина превышал контрольные величины (табл. 2).

Введение гепарина в дозе 500 МЕ/кг стабилизировало амплитуду сокращений третьего века глаза кошки как в ответ на преганглионарную стимуляцию, так и на введение экзогенного ацетилхолина на уровне 92–96% от исходных величин (табл. 2).

Постакивационное облегчение, или посттетаническая потенция – универсальное свойство синаптических соединений центральной и периферической нервной системы, выражающееся в длительном повышении эффективности синаптической передачи после предшествующей

активности. В общем виде, ПТП выражается в увеличении амплитуды постсинаптического потенциала или усилении постсинаптического разряда на одиночные тестовые раздражения пресинаптических волокон после их ритмической стимуляции.

Изучение влияния фармакологических средств, нарушающих проведение нервных импульсов через синаптические образования, на следовые процессы и в том числе на ПТП представляет большой интерес. Поскольку это явление связано с изменениями в области пресинаптических окончаний, то создаются условия для более точной локализации действия веществ, в частности их влияния на пресинаптические терминалы. В связи со структурными особенностями пресинаптических окончаний (небольшой диаметр, отсутствие миелиновой оболочки), нарушение передачи возбуждения в них может развиваться легче, чем в других участках аксона.

В наших экспериментах амплитуду потенциала действия интактного ганглия принимали до тетанизации за 100% и с этой величиной сравнивали все другие данные. Так было выяснено, что после ритмической стимуляции интактного ганглия амплитуда потенциалов постганглионарных волокон возрастает на 15–25%, что говорит о наличии постакивационного облегчения (рис. 3).

После интракаротидной инъекции дроперидола в дозе 0.1 мг/кг амплитуда тестового сигнала снижалась до $82.6 \pm 9.3\%$. Явление ПТП отсутствовало, о чем говорит снижение амплитуды ВПСП после ритмической стимуляции до $54.2 \pm 5.6\%$ (рис. 3).

На фоне предварительного внутриартериального введения гепарина в дозе 500 МЕ/кг амплитуда потенциала постганглионарных волокон в ответ на одиночный тестовый сигнал снижалась незначительно ($95.8 \pm 2.4\%$), а после ритмической стимуляции постсинаптический сигнал увеличивался до $109.2 \pm 2.7\%$, т.е. эффект ПТП сохранялся (рис. 3).

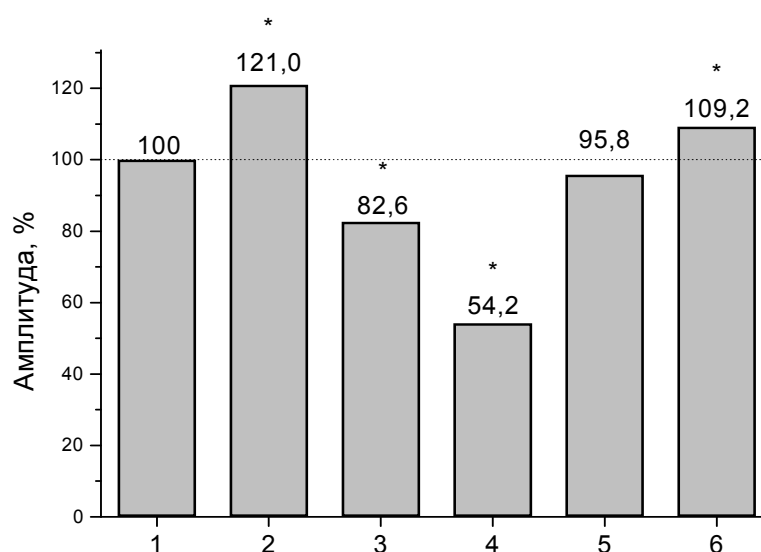


Рис. 3. Влияние дроперидола и гепарина на постактивационное облегчение в ВШСГ кошки: 1, 2 – амплитуда постганглионарного потенциала до введения исследуемых веществ; 3, 4 – введение дроперидола в дозе 0.1 мг/кг; 5, 6 – введение дроперидола на фоне гепарина (500 МЕ/кг); 1, 3, 5 – до ритмической стимуляции; 2, 4, 6 – после ритмической стимуляции; * – различия статистически значимы ($p \leq 0.05$)

Таким образом, дроперидол как при внутривенном, так и при внутриартериальном введении блокировал межнейронную передачу возбуждения в ВШСГ кошки. В основе механизма этого явления, видимо, лежит активное воздействие на пресинаптическое окончание и постсинаптическую мембрану. Гепарин в исследуемых дозах не влиял на процесс синаптической передачи, но, тем не менее, предотвращал симпатолитическое действие нейролептика на уровне пресинаптических и постсинаптических образований.

Интересно отметить, что дроперидол в первую очередь снимает возбуждающий ганглионарный эффект экзогенного ацетилхолина, а затем эндогенного, т.е. чувствительность холинорецепторов к экзогенному ацетилхолину снижается раньше, чем к эндогенному. Аналогичные явления происходят и в присутствии гепарина.

В нейронах симпатических ганглиев имеются как Н-холинорецепторы, так и М-холинорецепторы. Физиологически важным различием между Н- и М-холинорецепторами является скорость ответа на приходящий сигнал. Считают, что Н-холинорецепторы предназначены опосредовать быстрые и непродолжительные эффекты, в то время как М-холинорецепторы реагируют более медленно и длительно [11].

Исходя из того, что дроперидол нарушает чувствительность холинорецепторов к экзогенному ацетилхолину и преганглионарному стимулированию, можно говорить о том, что нейролептик блокирует проведение возбуждения в ВШСГ на уровне Н- и М-холинорецепторов.

Гепарин, как показали наши исследования, не влияет ни на чувствительность холинорецепторов к экзогенному и эндогенному ацетилхолину, ни на эффект ПТП, ни на активность ацетилхолинэстеразы, но, тем не менее, в значительной степени блокирует холинолитические свойства дроперидола, видимо за счёт непосредственного взаимодействия с нейролептиком.

Список литературы

1. Кузин М.И., Ефимова Н.В., Осипова Н.А. Нейролептаналгезия в хирургии. М.: Медицина, 1976. 314 с.
2. Дарбинян Т.М., Тверской А.Л., Натансон М.Г. Премедикация, наркоз и дыхание. М.: Медицина, 1973. 375 с.
3. Flood P., Coates K.M. Droperidol inhibits GABA (A) and neuronal nicotinic receptor activation // *Antistepiology*. 2002 V. 96. P. 987–993.
4. Хомутов А.Е. Гепарин и зоотоксины // *Механизмы действия зоотоксинов*, Горький: ГГУ, 1987. С. 13–30.

5. Хомутов А.Е. Действие пчелиного яда на симпатические структуры вегетативных ганглиев // Матер. VII Всероссийского съезда неврологов. Н. Новгород, 1995. С. 453–454.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.: Семь ветров, 1999. 640 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
8. Пахомова М.Е. Влияние гепарина на течение эфирного наркоза // Матер. Междунар. конф. молодых ученых «Современные проблемы естествознания». Владимир, 2001. С. 114–116.
9. Пахомова М.Е., Хомутов А.Е. Инверсия гепарином наркотического сна, вызванного введением гамма-оксимасляной кислоты // Тез. докл. научн. конф. «Актуальные проблемы современной науки». Саратов, 2001. С. 112–113.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2002. 540 с.
11. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. и др. Нейрохимия. М.: Изд-во Ин-та биомедхимии РАМН, 1996. 469 с.

MODIFICATION OF DROPERIDOL GANGLION-BLOCKING EFFECT BY HEPARIN

A.G. Butylin, A.E. Khomutov, K.A. Pursanov

The impact of exogenous and endogenous heparins on disorders of excitation conduction in the superior cervical sympathetic ganglion (SCSG) caused by droperidol has been examined in the experiments on cats. It has been shown that droperidol inhibits the excitation conduction in SCSG acting in the zone of both presynaptic and postsynaptic endings. Heparin reduces considerably the ganglion-blocking effect of droperidol.

Keywords: droperidol, heparin, superior cervical sympathetic ganglion.