

А. В. КОНОНЕНКО, С. М. ДРОГОВОЗ, Я. О. БУТКО, М. В. ЗУПАНЕЦЬ (Харків)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАРБОКСИТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Національний фармацевтичний університет <anna.v.kononenko@gmail.com>

Больовий синдром може відчувати майже кожна людина, він має різні механізми формування, що необхідно враховувати при визначенні принципів лікування. Причинами розвитку болю є запалення, ішемія, гіпоксія, оксидантний стрес тощо. Найпоширенішими засобами для корекції больового синдрому є нестероїдні протизапальні препарати. Незважаючи на їх величезний асортимент, проблема очікуваної ефективності та їх потенційних ризиків остаточно не вирішена. Тому ведеться пошук альтернативних ефективних та більш безпечних методів знеболення, одним з яких є карбокситерапія (лікування CO₂). Вуглекислий газ (CO₂) є невід'ємним компонентом обміну речовин та пейсмейкером процесів дихання. Метою нашого дослідження було вивчення анальгезуючої дії карбокситерапії (підшкірні ін'єкції вуглекислого газу). Для цього використовували комбіновану модель гіпералгезії (з центральним компонентом): карагенінове запалення в поєднанні з модифікацією тесту tail immersion. Використаних в експерименті тварин (40 щурів) розподілили на п'ять груп: I – контрольна патологія; II – щури, які отримували ін'єкції препарату порівняння диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг; III – тварини, яким на фоні патології підшкірно проводили ін'єкції CO₂ у задню лапу в дозі 0,5 мл; IV – тварини, яким проводили ін'єкції CO₂ у задню лапу в дозі 1 мл; V – щури, які в умовах патології отримували комбінацію диклофенаку натрію у дозі 4 мг/кг та підшкірні ін'єкції CO₂ у задню лапу в дозі 1 мл. В результаті експерименту на щурах встановлено, що підшкірні ін'єкції карбокситерапії у дозі 0,5 мл та 1 мл володіють анальгетичними властивостями (на рівні 18,9 і 31,1 %), але найбільш перспективним є метод комплексного призначення анальгетика (диклофенаку натрію у дозі 4 мг/кг) та ін'єкцій карбокситерапії (у дозі 1 мл), що сприяє збільшенню ступеня анальгезії на 38,7 %, що співпадає з дією диклофенаку натрію (в дозі 8 мг/кг). Отже, включення карбокситерапії до загальноприйнятих схем терапії дозволить посилити анальгетичну дію традиційного лікарського засобу та покращити профіль безпеки останнього.

Ключові слова: карбокситерапія; вуглекислий газ; біль; анальгезія.

Вступ. Біль періодично відчуває кожна людина протягом всього життя. На головний біль в середньому скаржаться від 50 до 70 % населення світу у віці 18–65 років [1, 4]. Больовий синдром часто характеризується одночасно декількома механізмами формування, що необхідно враховувати при визначенні принципів лікування. За причиною виникнення та механізмом розвитку больовий синдром розподіляють на ноцицептивний, невропатичний та біль психогенної природи [4, 9]. Причинами розвитку болю є запалення, ішемія, гіпоксія, оксидантний стрес, спазм, порушення рівноваги між ноцицептивною та натиноцицептивною системами. Своєчасна й адекватна оцінка больового синдрому дозволяє проводити раціональну фармакотерапію та прискорити одужання [7].

Провідне місце у фармакотерапії больового синдрому посідає група нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Незважаючи на величезний асортимент НПЗЗ, проблема оцінки очікуваної ефективності та їх потенційних ризиків остаточно не вирішена [7, 9]. Причиною цього є розвиток побічних ефектів з боку травного каналу, серцево-судинної, кровоносної, центральної нервової систем тощо

[1]. Тому пошук більш безпечних та ефективних препаратів та їх комбінацій залишається актуальним для медицини. Для досягнення аналгезії ведеться пошук альтернативних ефективних та більш безпечних методів знеболення, одним з яких є карбокситерапія (лікування CO_2). Застосування сучасного методу карбокситерапії спрямоване в першу чергу на швидке й ефективне усунення болю при різних захворюваннях. Введення вуглекислого газу (CO_2) в ділянку болю характеризується посиленням кровообігу та оксигенації, розвитком гіперемії і локальним підвищенням температури тіла, зменшенням больової чутливості в зоні гіпералгезії [3]. CO_2 є невід'ємним компонентом обміну речовин та природним регулятором систем організму: дихальної, транспортної, серцево-судинної, видільної, кровотворної, імунної, ендокринної тощо [8]. Перелічені фізіологічні властивості CO_2 забезпечують різноманітні ефекти карбокситерапії – сучасного методу лікування за допомогою підшкірних ін'єкцій.

Мета дослідження – вивчення аналгезуючої дії карбокситерапії (вуглекислого газу).

Матеріали і методи. Для вивчення аналгетичної активності карбокситерапії використовували комбіновану модель гіпералгезії (з центральним компонентом): карагенінове запалення в поєднанні з модифікацією тесту tail immersion [3] (занурення лапи щура у воду при температурі 47–48 °C). Модель гіпералгезії відтворювали на білих щурах-самцях лінії Wistar масою тіла 150–200 г шляхом субплантарного введення 1 % розчину λ -карагеніну виробництва «Fluka» (Швейцарія) всім тваринам [3]. Використаних в експерименті тварин (40 щурів) розподілено на п'ять груп: I – контрольна патологія; II – щури, які отримували ін'єкції препарату порівняння диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг [3]; III – тварини, яким на фоні патології підшкірно проводили ін'єкції CO_2 у задню лапу в дозі 0,5 мл; IV – тварини, яким проводили ін'єкції CO_2 у задню лапу в дозі 1 мл; V – щури, які в умовах патології отримували комбінацію диклофенаку натрію у дозі 4 мг/кг (половина умовно-терапевтичної дози) та підшкірні ін'єкції CO_2 у задню лапу в дозі 1 мл. Дослідження проведено з дотриманням правил «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

Поріг чутливості болю (реєстрували латентний період висмикування лапи – тест затримки) вимірювали перед введенням карагеніну (вихідний контроль) та після 2 год з моменту його субплантарного введення [3]. У всіх групах тест теплової імєрсії лапи щура проводили для однієї і тієї самої лапи у кожній тварини через 60 хв, 120 хв і 180 хв з моменту введення досліджуваних речовин та визначали значення порога больової чутливості. Отримані результати зміни латентного періоду реакції після введення карагеніну порівнювали із змінами в контрольній групі [3]. Для зменшення імовірності теплового пошкодження подушечок лап щурів максимальний час занурення не перевищував 30 с. Аналгетичну активність оцінювали у відсотках за ступенем зменшення гіпералгезії порівняно з тваринами контрольної групи [3]. Статистичну обробку даних проводили за програмою «Statistica 6.0» з оцінкою та визначенням середніх значень, стандартного відхилення, похибки середнього. Достовірними вважали значення при $P < 0,05$ [3].

Результати та їх обговорення. Під час скринінгових досліджень встановлено аналгетичну дію CO_2 . Через 60 хв після введення досліджуваних речовин в усіх групах тварин було зареєстровано зниження гіпералгезії. У III групі тварин, які отримували ін'єкції карбокситерапії в дозі 0,5 мл, фіксували зниження гіпералгезії на 17,1 % порівняно з контрольною групою; в IV групі щурів, які отримували ін'єкції карбокситерапії у дозі 1 мл, цей показник становив 28,5 %. В групі тварин, яких лікували диклофенаком натрію у дозі 8 мг/кг (II група) – 34,8 %, а у V групі тварин, які отримували комбіновану терапію, – 38,9 % (таблиця).

**Аналгетична активність (%) та тривалість тесту (с)
затримки досліджуваних речовин**

Група	Групи/доза досліджуваного засобу	Вихідний контроль	Через 2 год після введення карагеніну	Після введення досліджуваного засобу через			Середнє значення	Аналгетична дія, %
				60 хв	120 хв	180 хв		
I	Контрольна патологія	9,13	-2,09	-1,12	-2,45	-0,97	1,46	-
II	Диклофенак натрію, 8 мг/кг	10,63*	-1,46*	15,47*	22,15*	15,11*	14,34*	39,16 *
III	CO ₂ , 0,5 мл	9,36*	-2,11*	7,61*	8,99*	8,24*	8,84*	18,96*
IV	CO ₂ , 1 мл	10,88*	-2,26*	13,47*	16,66*	13,43*	12,80*	31,07*
V	CO ₂ 1 мл + диклофенак натрію, 4 мг/кг	10,38*	-1,79*	18,75*	20,18*	16,46*	13,43*	38,73*

* Достовірність щодо групи контрольної патології за Newman – Keuls та Mann – Whitney (P < 0,05).

Через 120 хв після введення лікарських засобів показник аналгезії у III групі (отримували ін'єкції CO₂ в дозі 0,5 мл) був 21,8 %, у IV групі (ін'єкції CO₂ в дозі 1 мл) – 36,4 %, у V групі (отримували комбіновану терапію диклофенаком натрію та ін'єкціями CO₂ в дозі 1 мл) – 43,1 %, у II групі (ліковані референтним препаратом) – 47,9 % порівняно з групою контрольної патології.

Після 180 хв з моменту введення досліджуваних засобів ефективність зниження гіпералгезії у III групі (CO₂ в дозі 0,5 мл) тварин була 18,1 %, у IV групі (CO₂ в дозі 1 мл) – 28,3 %, у V (комбінована терапія диклофенаком натрію та CO₂ в дозі 1 мл) і у II групах (ліковані диклофенаком натрію) – 34,1 та 34,8 % відповідно.

Одноразове введення диклофенаку натрію (II група) сприяло зменшенню гіпералгезії в середньому на 39,1 %, після введення ін'єкцій медичного CO₂ у дозах 0,5 мл та 1 мл аналгезія була на рівні 18,9 і 31,1 %, після застосування комбінації карбокситерапії у дозі 1 мл та диклофенаку натрію у дозі 4 мг/кг – 38,7 %.

Можливим механізмом розвитку аналгетичного ефекту ін'єкцій карбокситерапії є зміни рН середовища під дією CO₂ в лужний бік, внаслідок чого відбувається розслаблення м'язових волокон, зменшення відчуття болю, поліпшення трофіки в місці введення CO₂ [2, 5, 6]. Одночасно з локальним впливом карбокситерапія володіє системною дією на організм: стимулює репаративні та метаболічні процеси, сприяє оксигенації тканин, посилює перебіг біохімічних процесів, виділення ендорфінів та інтерферону, зменшення іннервації мембран (за рахунок зниження збудливості Na⁺, K⁺-каналів) та рефлекторний вплив на рецептори [6, 8]. Аналгетичний ефект може бути показанням до застосовування карбокситерапії при захворюваннях, що супроводжуються больовим синдромом (міофасціальний больовий синдром, фіброміалгія, хронічний больовий синдром спини та шийного відділу хребта, хронічний головний біль).

Висновки. Результати експериментального дослідження свідчать, що підшкірні ін'єкції карбокситерапії у дозі 0,5 мл та 1 мл мають аналгетичні властивості (на рівні 18,9 і 31,1 %). Перспективним є метод комбінованого лікування больового синдрому шляхом комплексного призначення ефективного аналгетика (диклофенак натрію у дозі 4 мг/кг у кількості 50 % умовно-терапевтичної дози) та ін'єкцій карбокситерапії (у дозі 1 мл), що зумовлює зменшення ступеня аналгезії на 38,7 %. Включення карбокситерапії до загальноприйнятих схем терапії дозволить одночасно впливати на різні ланки формування больового синдрому, потенціювати аналгетичну дію традиційного препарату та покращувати профіль безпеки останнього.

Список літератури

1. *Баринов А. Н., Ахмеджанова Л. Т., Махинов К. А.* Боль и старение – особенности лечения пожилых пациентов // *Здоров'я України*. – 2017. – № 1. – С. 38–40.
2. *Дроговоз С. М., Штрыгол С. Ю., Кононенко А. В.* и др. Механизм действия карбокситерапии // *Фармакология и лекарственная токсикология*. – 2016. – № 6. – С. 83–87.
3. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А. Н. Миронова*. – М.: Гриф и К., 2012. – 944 с.
4. *Goldberg D. S., McGee S. J.* Pain as a global public health priority // *Bio. Med. Central*. – 2011. – Vol. 770, N 11. – P. 1–5.
5. *Hall E. L., Driver I. D., Croal P. L.* et al. The effect of hypercapnia on resting and stimulus induced MEG signals // *Neuro Image*. – 2011. – Vol. 58, N. 4. – P. 1034–1043.
6. *Li A. M., Quan Y., Guo Y. P.* et al. Effects of therapeutic hypercapnia on inflammation and apoptosis after hepatic ischemia-reperfusion injury in rats // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2010. – Vol. 123. – P. 2254–2258.
7. *Macfarlane G. J., Kronisch C., Dean L. E.* et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia // *Ann. Rheum. Dis*. – 2017. – Vol. 76, N. 2. – P. 318–328.
8. *Taylor T. C., Cummins P. E.* Regulation of gene expression by carbon // *J. Physiol*. – 2011. – Vol. 589, N. 4. – P. 797–803.
9. *The Preventable Pain Pandemic*. – http://www.who.int/ncds/management/palliative-care/preventable_pain/en/
1. *Barinov A. N., Ahmedzhanova L. T., Mahinov K. A.* Bol' i starenie – osobennosti lecheniya pozhilyh pacientov // *Zdorov'ya Ukraïni*. – 2017. – № 1. – P. 38–40.
2. *Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Kononenko A. V.* i dr. Mekhanizm dejstviya karboksiterapii // *Farmakologiya i lekarstvennaya toksikologiya*. – 2016. – № 6. – P. 83–87.
3. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Ch. 1 / Pod red. A. N. Mironova*. – M.: Grif i K., 2012. – 944 p.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБОСНОВАННЯ ПРИМЕНЕННЯ КАРБОКСИТЕРАПІЇ ПРИ ЛЕЧЕННІ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

А. В. Кононенко, С. М. Дроговоз, Я. А. Бутко, М. В. Зупанец (Харьков)

Болевой синдром может испытывать почти каждый человек, он имеет различные механизмы формирования, что необходимо учитывать при определении принципов лечения. Причиной развития боли является воспаление, ишемия, гипоксия, оксидантный стресс и др. Наиболее распространёнными средствами для коррекции болевого синдрома являются нестероидные противовоспалительные средства. Несмотря на их огромный ассортимент, проблема ожидаемой эффективности и их потенциальных рисков окончательно не решена. Поэтому ведётся поиск альтернативных эффективных и более безопасных методов обезболивания, одним из которых является карбокситерапия (лечение CO_2). Углекислый газ (CO_2) является неотъемлемым компонентом обмена веществ и пейсмейкером процессов дыхания. Целью нашего исследования было изучение анальгезирующего действия карбокситерапии (подкожные инъекции углекислого газа). Для этого использовали комбинированную модель гипералгезии (с центральным компонентом): каррагениновое воспаление в сочетании с модификацией теста tail immersion. Исползованных в эксперименте животных (40 крыс) разделили на пять групп: I – контрольная патология; II – крысы, получавшие инъекции препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг; III – животные, которым на фоне патологии подкожно проводили инъекции CO_2 в заднюю лапу в дозе 0,5 мл; IV – животные, которым проводили инъекции CO_2 в заднюю лапу в дозе 1 мл; V – крысы, которые в условиях патологии получали комбинацию диклофенака натрия в дозе 4 мг/кг и подкожные инъекции CO_2 в заднюю лапу в дозе 1 мл. В результате эксперимента на крысах установлено, что подкожные инъекции карбокситерапии в дозе 0,5 мл и 1 мл обладают анальгетическими свойствами (на уровне 18,9 и 31,1 %), но наиболее перспективным является метод комплексного назначения анальгетика (диклофенака натрия в дозе 4 мг/кг) и инъекций карбокситерапии (в дозе 1 мл), что способствует увеличению степени анальгезии на 38,7 %, что соответствует действию диклофенака натрия (в дозе 8 мг/кг). Таким образом, включение карбокситерапии в общепринятые схемы терапии позволит усилить анальгезирующее действие традиционного лекарственного средства и улучшить профиль безопасности последнего.

Ключевые слова: карбокситерапия; углекислый газ; боль; анальгезия.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CARBOXYTHERAPY
IN THE TREATMENT OF PAIN SYNDROME*A. V. Kononenko, S. M. Drogozov, Ya. O. Butko, M. V. Zupanets (Kharkiv, Ukraine)*

National University of Pharmacy

Almost every person can feel the pain syndrome; it has different mechanisms of formation, which must be taken into account when determining the principles of treatment. The causes of pain are inflammation, ischemia, hypoxia, oxidative stress, etc. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most common painkillers, but the problem of expected efficiency and their potential risks is not fully resolved despite their huge assortment. Therefore, the search for alternative effective and safer methods of analgesia, one of which is carboxytherapy (treatment of CO₂). Carbon dioxide (CO₂) is an inalienable component of the metabolism and pacemaker of the respiratory processes. The objective of the work was to study the analgesic effect of carboxytherapy (subcutaneous injections of carbon dioxide). For this purpose, we used a combined model of hyperalgesia (with a central component): carrageenan inflammation in combination with a modification of the tail immersion test. The animals (40 rats) used in the experiment were divided into five groups: I – control pathology; II – rats receiving injections of diclofenac sodium comparator at a dose of 8 mg / kg; III – animals that were subcutaneously injected with CO₂ into the hind paw at a dose of 0.5 ml; IV – animals that were injected with CO₂ into the hind paw at a dose of 1 ml; V – rats that received 4 mg/kg of diclofenac in combination with subcutaneous injection of CO₂ into the hind paw at a dose of 1 ml. In the experiment on rats was found that subcutaneous injections of carboxytherapy at a dose of 0.5 ml and 1 ml have analgesic properties (at the level of 18.9 and 31.1 %), but the most perspective method is the complex purpose of analgesics (diclofenac sodium at a dose of 4 mg/kg) and injection of carboxytherapy (at a dose of 1 ml), which helps to reduce the degree of analgesia by 38.7 %, which correlates with the action of diclofenac sodium (at a dose of 8 mg/kg). Thus, the inclusion of carboxytherapy in conventional therapies will enhance the analgesic effect of a traditional drug and improve the safety profile of the latter.

Key words: carboxytherapy; carbon dioxide; pain; analgesia.