

В.І. Опришко

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ВВЕДЕННЯ ГАБАПЕНТИНУ ТА АНАЛЬГЕТИКІВ НА БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ СУДОМНІЙ ГОТОВНОСТІ МОЗКУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології та технології лікарських засобів
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)*

Ключові слова: протисудомний засіб, анальгезія, габапентин, підвищена судомна готовність мозку, анальгетики

Key words: anticonvulsant, analgesia, gabapentin, increased convulsive activity of the brain, analgetics

Резюме. В работе приведены результаты собственных исследований, которые отображают характеристику анальгетической активности комбинаций ненаркотических анальгетиков с противоэпилептическим средством ламотриджином на крыс с нормально функционирующей центральной нервной системой и животных с повышенной судорожной готовностью мозга (аудиогенные судороги).

Summary. The results of our own researches, which represent description of analgetic activity of combinations of nonopioid analgesics with anticonvulsant – lamotrigine on rats with the normally functioning central nervous system and animals with the increased convulsive activity of the brain (audiogene convulsives) are given.

Сьогодні найбільш доступними для використання при алгічних синдромах малої та середньої інтенсивності є група ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів. Цим препаратам притаманний не тільки периферичний ефект, а і центральна дія, яка може бути пов'язана з впливом на ЦОГ-2 та ЦОГ-3 в головному мозку, з впливом на моноаміноергічні компоненти ендогенної антиноцицептивної системи, мембраностабілізуючою, антиоксидантною активністю. В той же час накопичується все більше відомостей про участь циклооксигенази-2 в розвитку патологічних станів і, зокрема, – епілепсії. Ця недуга є розповсюдженим хронічним захворюванням. Нині на неї страждають більше п'ятдесяти мільйонів людей [1]. Фармакотерапія епілепсії – одна з найбільш серйозних проблем неврології. Це зумовлено тим, що лікування даної патології є безперервним і тривалим, іноді протягом усього життя хворого. Призначення протисудомних засобів є основним видом лікування епілепсії, та враховуючи, що больовий синдром різного ступеня інтенсивності та тривалості зустрічається практично у кожній другій людині на планеті [10], вірогідність застосування знеболюючих засобів у хворих на епілепсію є досить високою. Тому потрібно враховувати не тільки ті патофізіологічні зміни, на фоні яких будуть застосовуватися анальгетики, а і питання взаємодії протисудомної та болетамуючої терапії [9].

Є невирішеним питання, чи можуть знеболюючі засоби змінювати протисудомну дію антиконвульсантів, а ті, в свою чергу, їх

антиноцицептивний ефект на фоні підвищеної судомної готовності мозку, як взаємодіють ці препарати при одночасному призначенні на фоні патології мозку? Які комбінації анальгетиків та антиконвульсантів є найбільш ефективними та безпечними? З'ясуванню цих питань присвячена дана робота, мета якої – вивчення антиноцицептивної активності комбінації габапентину з неопіоїдними анальгетиками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Наші дослідження були проведені на 140 білих нелінійних щурах масою 180-220 г. Догляд і утримання лабораторних тварин здійснювали відповідно до вимог [3, 5, 7] у стандартних умовах віварію ДДМА при вільному доступі до води та їжі, щури одержані з розплідника ІФТ АМН України. Тварин розподілили на 2 групи: а) з нормально функціонуючою ЦНС (інтактні); б) щури з високою судомною готовністю головного мозку (модель аудіогенних судом) [6, 10]. Для оцінки антиноцицептивної активності комбінацій знеболюючих засобів із ламотриджином використаний метод електричного подразнення хвоста щура і реакція вокалізації як показник больової перцепції. Дослідження анальгетичних властивостей комбінацій габапентину з анальгетиками проводили згідно з вимогами, що були затверджені Комітетом з експериментальних досліджень по етичних проблемах Міжнародної Асоціації вивчення болю (IASP) [3, 8]. Метод дослідження антиноцицептивної активності на моделі електричного подразнення з маркером реакції у вигляді вокалізації дає можливість виділити центральний компонент

гальмування ноцицептивної системи, який пов'язує з пригніченням у ділянці таламусу міжнейронної передачі больових імпульсів, а також залученням кіркових механізмів [2]. Препарати вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до тестування у дозах: габапентин (100 мг/кг), лорноксикам (0,3 мг/кг), кетопрофен (10 мг/кг), диклофенак (10 мг/кг), кеторолак (10 мг/кг), парекосиб (1 мг/кг), целекоксиб (50 мг/кг), бензофуорокаїн (10 мг/кг), анальбен (1 мг/кг).

Дані експериментів обробляли методами біо-статистики за допомогою програми StatPlus, OriginPro 8.0 (OriginLab Corporation, США), MS EXCEL. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$). Встановлення вірогідності між-групових відмінностей по значеннях показника порогу больового реагування проводилося за допомогою параметричного t-критерію Стью-

дента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test, Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) [4]. Відмінності вважали статистично достовірними при рівні $p < 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наші дослідження показали (табл. 1), що введення габапентину інтактним тваринам сумісно з анальгетиками призводило до підвищення знеболюючої дії останніх. Так комбінація габапентину (100 мг/кг) з парацетамолом (300 мг/кг) (Г+парацетамол) вірогідно знижувала больову чутливість на 60 хвилині на 132,43% ($p < 0,05$), що перевищувало знеболювання, яке викликав сам парацетамол (300 мг/кг), в 1,46 рази (рис. 1, 3).

Таблиця 1

Динаміка змін порогу больової чутливості (електрошкірне подразнення, вокалізація) у щурів із нормально функціонуючою ЦНС (інтактні) при введенні комбінацій габапентину з анальгетиками

Препарат, доза в мг/кг, в/о	Показники	Величина больового порогу (мА)				
		ПФ	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
Фізіологічний р-н, 0,1 мл/100 г (контроль)	M	2,13	2,26	2,33	2,40	2,34
	m	0,10	0,21	0,19	0,11	0,10
Г + Парацетамол, 100 + 300	M	2,21	4,35*	5,13*	4,03*	3,15*
	m	0,08	0,20	0,23	0,13	0,14
Г + Кеторолак, 100 + 10	M	2,07	6,35*	7,13*	5,43*	4,08*
	m	0,10	0,40	0,44	0,31	0,25
Г + Лорноксикам, 100 + 0,3	M	2,17	5,73*	6,85*	4,98*	4,25*
	m	0,14	0,29	0,39	0,28	0,22
Г + Діклофенак, 100 + 10	M	1,92	4,00*	4,93*	3,70*	3,10*
	m	0,11	0,25	0,26	0,20	0,19
Г + Кетопрофен, 100 + 10	M	2,09	2,78*	3,93*	3,03*	2,53*
	m	0,09	0,14	0,25	0,13	0,22
Г + Парекосиб, 100 + 1	M	2,10	4,43*	6,18*	4,05*	3,53*
	m	0,10	0,25	0,30	0,26	0,25
Г + Целекоксиб, 100 + 10	M	2,19	4,80*	6,08*	4,58*	3,05*
	m	0,09	0,27	0,34	0,22	0,23
Г + Анальбен, 100 + 1	M	2,14	3,75*	4,55*	3,23*	2,63
	m	0,09	0,27	0,24	0,15	0,24
Г + Бензофуорокаїн, 100 + 10	M	2,05	2,63	3,45*	2,51	2,31
	m	0,10	0,27	0,26	0,21	0,12

Примітки: 1) * - $p < 0,05$ – порівняно з початковим фоном, 2) «Г» - габапентин

Добре зарекомендували себе також комбінації габапентину (100 мг/кг) з неселективними інгібіторами ЦОГ, такими як диклофенак (10 мг/кг) (Г+диклофенак), лорноксикам (0,3 мг/кг) (Г+лорноксикам), кеторолак (10 мг/кг) (Г+кеторолак), де знеболювання склало 156,51% ($p < 0,05$), 215,67% ($p < 0,05$) та 244,20% ($p < 0,05$) відповідно, тобто дія анальгетиків в комбінаціях посилювалася в 1,6 – 2,2 рази (рис. 1, 3).

Реакція тварин на одночасне введення га-

бапентину (100 мг/кг) з парекосибом (1 мг/кг) (Г+парекосиб) і целекоксибом (50 мг/кг) (Г+целекоксиб) (рис. 1) характеризувалася поступовим нарощуванням анальгетичної активності з піком, що відмічався на 60 хвилині, на 194, 22% ($p < 0,05$) та 178,03% ($p < 0,05$) відповідно і в 1,9 – 2,26 разів перевищувало знеболювання, яке викликали анальгетики, введені як монопрепарати (рис.1, 3).

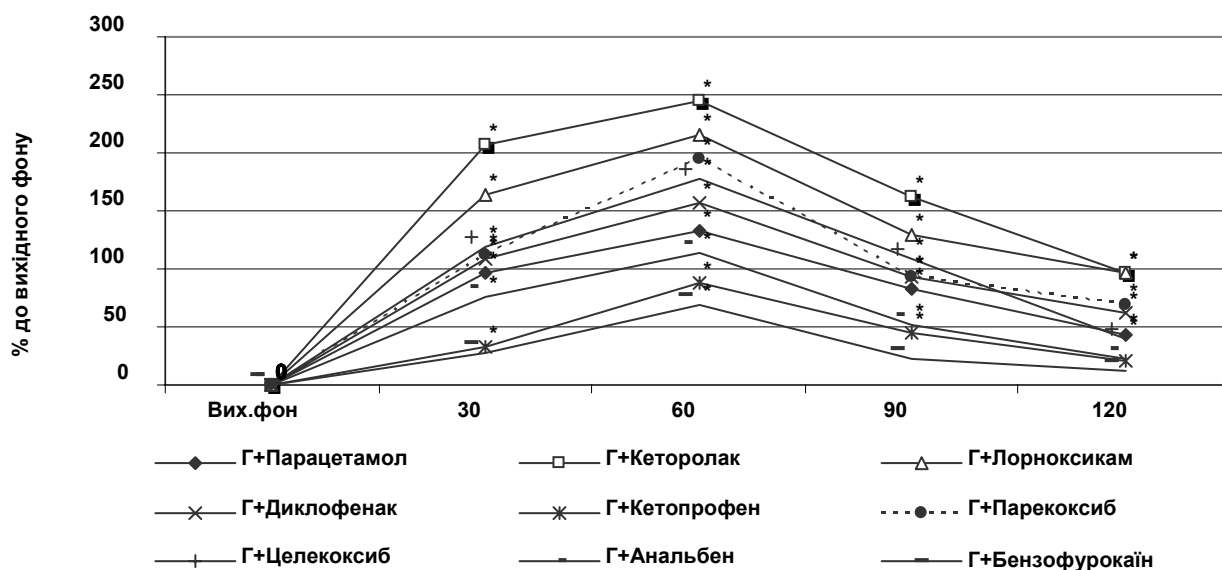


Рис. 1. Вплив комбінації анальгетиків з габапентином (100 мг/кг) на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів з нормально функціонуючою ЦНС (інтактні)

Примітка: * p < 0,05 - порівняно з вихідним фоном

Добре зарекомендували себе і комбінації габапентину (100 мг/кг) з вітчизняними НПЗП – анальбеном (1 мг/кг) (Г+анальбен) та бензофуракаїном (10 мг/кг) (Г+бензофуракаїн). Наприкінці першої години експерименту простежувалось підвищення порогу болю на їх фоні в 1,66 – 1,86 рази у порівнянні з анальбеном (1 мг/кг) та бензофуракаїном (10 мг/кг) (рис. 1, 3).

Отже:

а) комбінація габапентину (100 мг/кг) с анальгетиками призводить до посилення їх знеболювального ефекту, по силі вираженості якого

їх можна розмістити в наступному порядку: Г+целекоксиб > Г+кеторолак > Г+лорноксикам > Г+парекоксиб > Г+бензофуракаїн > Г+кетопрофен > Г+анальбен > Г+диклофенак > Г+парацетамол;

б) по інтенсивності антиноцицептивного потенціалу дані комбінацій можна розташувати наступним чином: Г+кеторолак > Г+лорноксикам > Г+парекоксиб > Г+целекоксиб > Г+диклофенак > Г+парацетамол > Г+анальбен > Г+кетопрофен > Г+бензофуракаїн.

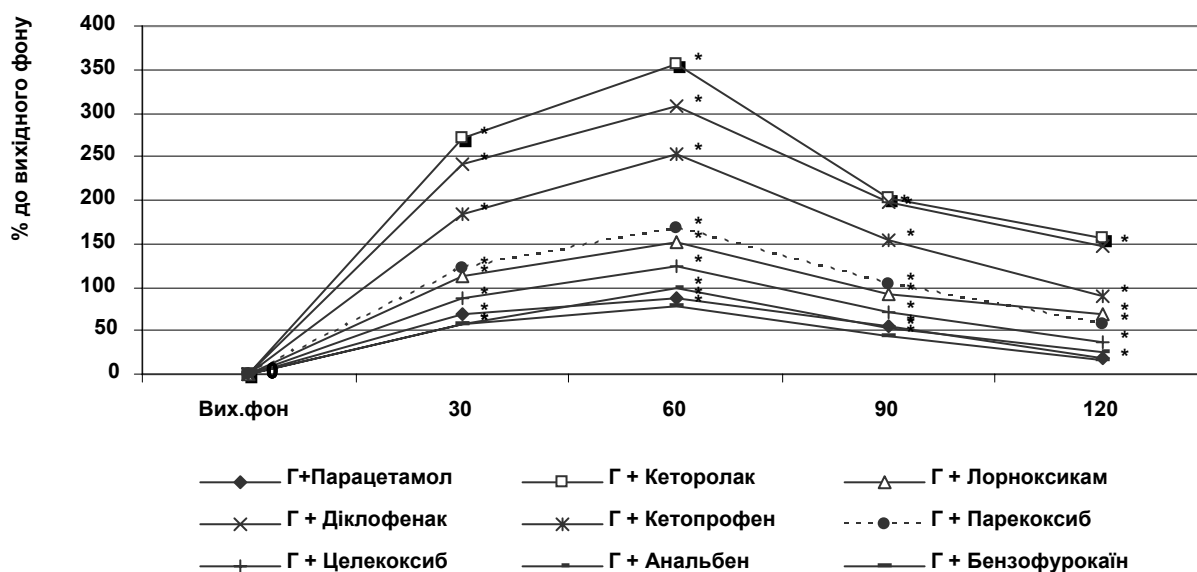


Рис. 2. Вплив комбінації анальгетиків із габапентином на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів із високою судомною готовністю ЦНС

Примітка: * - p < 0,05 - порівняно з контролем

Далі нас зацікавило питання, чи будуть дані комбінації змінювати свої знеболювальні властивості в умовах підвищеної судомної готовності мозку. У щурів з підвищеною судомною готовністю мозку комбінації габапентину (100 мг/кг) з

анальгетиками мали різноплановий характер та в цілому ряді випадків погіршували свої знеболюючі якості в порівнянні з анальгезією у інтактних тварин (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка змін порогу больової чутливості (електрошкірне подразнення, вокалізація) у щурів із підвищеною судомною готовністю мозку (судомні) при введенні комбінацій габапентину з анальгетиками

Препарат, доза в мг/кг, в/о	Показник	Величина больового порогу (мА)				
		ПФ	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
Фізіологічний р-н, 0,1 мл/100 г (контроль)	М	3,06	3,08	3,03	3,10	3,05
	m	0,22	0,28	0,31	0,26	0,15
Г + Парацетамол, 100 + 300	М	2,93	4,93*	5,45*	4,55*	3,45
	m	0,17	0,25	0,31	0,21	0,26
Г + Кеторолак, 100 + 10	М	3,08	11,40*	14,00*	9,30*	7,90*
	m	0,19	0,88	0,89	0,42	0,46
Г + Лорноксикам, 100 + 0,3	М	3,00	6,38*	7,58*	5,73*	5,05*
	m	0,16	0,33	0,46	0,33	0,27
Г + Діклофенак, 100 + 10	М	2,90	9,90*	11,80*	8,60*	7,15*
	m	0,20	0,53	0,48	0,59	0,48
Г + Кетопрофен, 100 + 10	М	2,95	8,40*	10,40*	7,48*	5,58*
	m	0,16	0,42	0,59	0,49	0,39
Г + Парекоксиб, 100 + 1	М	2,88	6,35*	7,70*	5,85*	4,50*
	m	0,18	0,29	0,45	0,41	0,43
Г + Целекоксиб, 100 + 10	М	2,80	5,28*	6,30*	4,80*	3,80*
	m	0,20	0,22	0,26	0,24	0,29
Г + Анальбен, 100 + 1	М	3,10	4,85*	6,15*	4,75*	3,88
	m	0,19	0,32	0,26	0,22	0,37
Г + Бензофуракаїн, 100 + 10	М	3,05	4,83*	5,45*	4,35*	3,53
	m	0,15	0,26	0,21	0,16	0,23

Примітки: 1) * - $p < 0,05$ – порівняно з початковим фоном, 2) «Г» - габапентин

Так, комбінація габапентину (100 мг/кг) з парацетамолом (300 мг/кг) (Г+парацетамол) у тварин з аудіогенними судомами через 60 хвилин від початку дослідження демонструвала анальгетичну активність в 1,54 рази нижчу, ніж у попередній серії експериментів (+86,32% ($p < 0,05$)) (рис. 2, 4).

Такі самі зміни спостерігалися і у комбінації габапентину (100 мг/кг) з лорноксикамом (0,3 мг/кг) (Г+лорноксикам), анальгетична активність якої зменшилась в 1,4 рази (152,50% ($p < 0,05$)) (рис. 2, 4).

Після введення габапентину (100 мг/кг) з парекоксибом (1 мг/кг) (Г+парекоксиб) та з целекоксибом (50 мг/кг) (Г + целекоксиб) достовірно значима реакція у відповідь на електробольовий вплив виявлялася на 60-й хвилині після введення (167,83 ($p < 0,05$) і 125,0% ($p < 0,05$) відповідно) та була нижчою у порівнянні з дією

цих комбінацій у інтактних тварин в 1,18 – 1,24 рази (рис. 2, 4).

У комбінації габапентину (100 мг/кг) з анальбеном (1 мг/кг) (Г+анальбен) відмічалася тільки тенденція до втрати антиноцицептивної активності (98,39% ($p < 0,05$)), а комбінація габапентину (100 мг/кг) з бензофуракаїном (10 мг/кг) (Г+бензофуракаїн) не змінювала свої знеболювальні якості (78,69% ($p < 0,05$)) (рис. 2, 4).

Такі комбінації, як габапентин (100 мг/кг) з кеторолаком (10 мг/кг) (Г+кеторолак), диклофенаком (10 мг/кг) (Г+диклофенак), кетопрофеном (10 мг/кг) (Г+кетопрофен), навпаки, в 1,45 – 2,86 рази підвищували поріг болу більш виразно у тварин з аудіогенними судомами (355,29% ($p < 0,05$), 306,9% ($p < 0,05$), 251,54% ($p < 0,05$) відповідно), ніж у щурів з нормально функціонуючою ЦНС (рис. 2, 4).

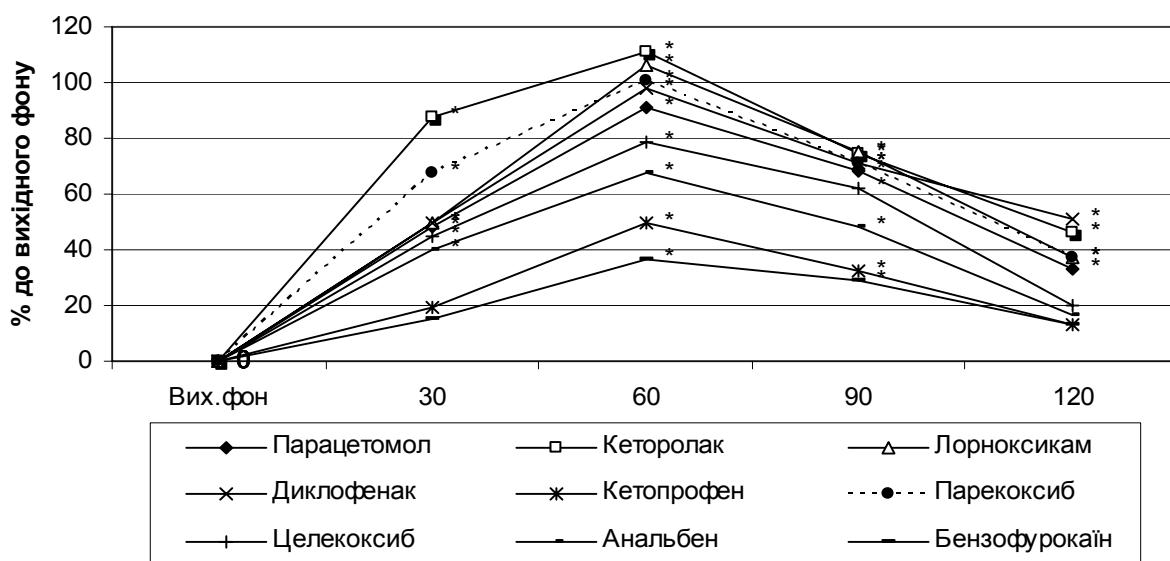


Рис. 3. Вплив неопіїдних анальгетиків на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів з нормальною функціонуючою ЦНС (інтактні)

Примітка: * $p < 0,05$ – порівняно з початковим фоном

Отже, всі комбінації габапентину (100 мг/кг) зі знеболюючими препаратами за антиноцицептивним ефектом в умовах підвищеної судомної готовності мозку можна розподілити на декілька груп:

а) що підвищують свої знеболюючі властивості у тварин з експериментальним еквівалентом епілепсії: Г+кетопрофен > Г+діклофенак > Г+кеторолак

б) що знижують свої знеболюючі властивості у тварин з експериментальним еквівалентом епілепсії: Г+парацетамол > Г+лорноксикам > Г+целкоксиб > Г+парекоксиб > Г+анальбен

в) що не змінюють свої знеболювальні властивості у тварин з експериментальним еквівалентом епілепсії: Г+бензофуурокаїн (рис. 5).

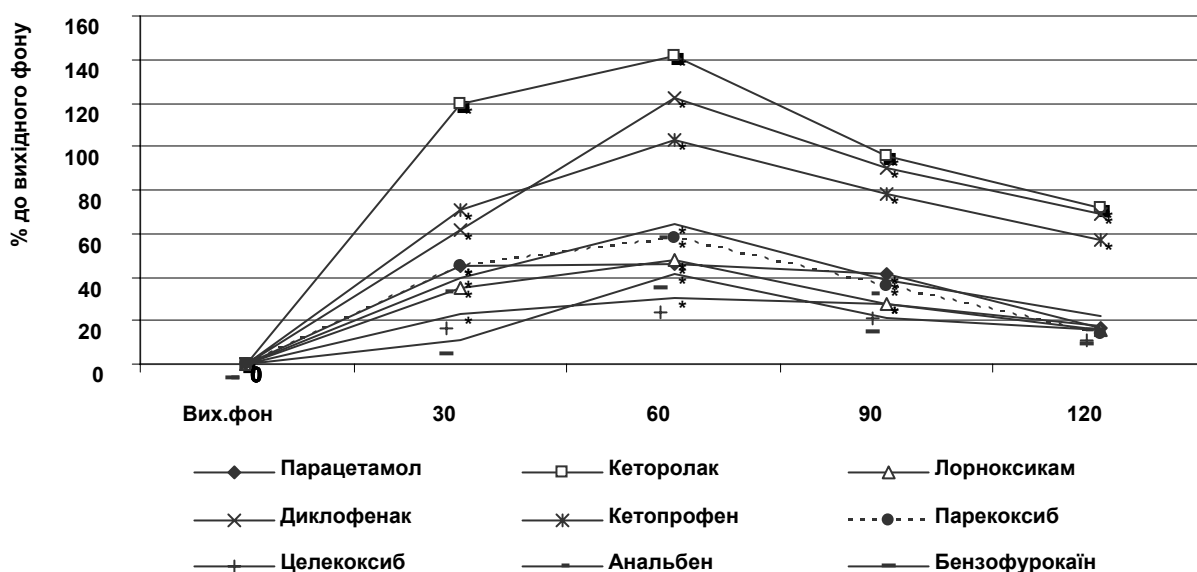


Рис. 4. Вплив неопіїдних анальгетиків на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів із високою судомною готовністю ЦНС

Примітка: * - $p < 0,05$ - порівняно з початковим фоном

За силою вираженості антицицептивної активності комбінації можна розташувати наступним чином: Г+кеторолак > Г+диклофенак >

Г+кетопрофен > Г+парекоксиб > Г+лорноксикам > Г+целекоксиб > Г+анальбен > Г+парацетамол > Г+бензофуракаїн.

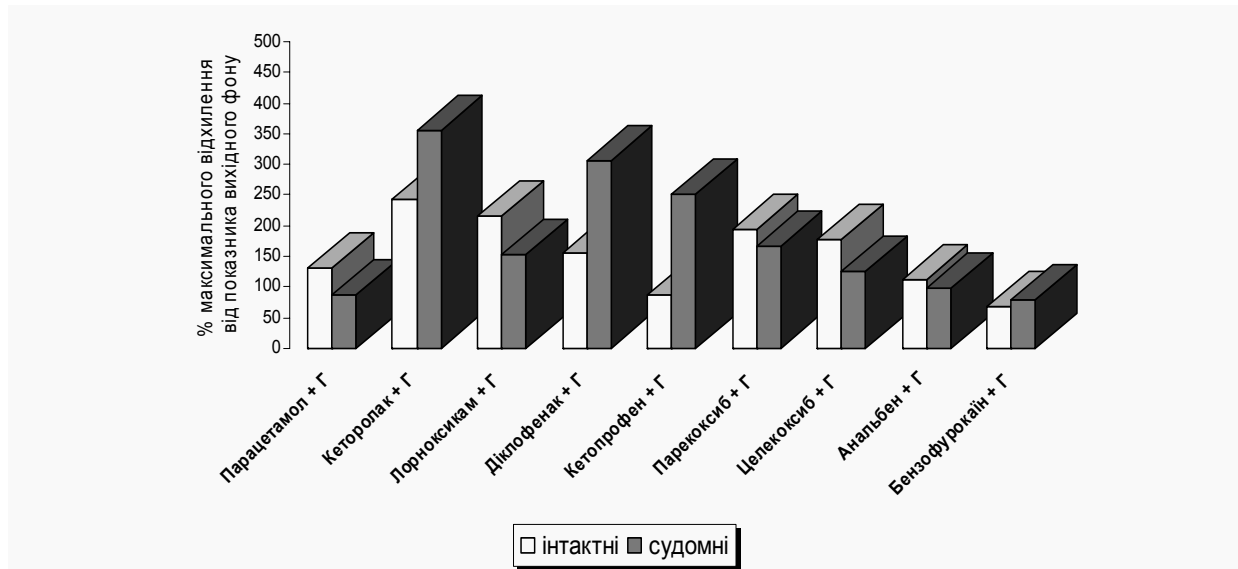


Рис. 5. Порівняльна характеристика анальгетичної активності неопіїдних анальгетиків і габапентину в інтактних тварин та в умовах підвищеної судомної готовності мозку

ВИСНОВКИ

1. Знеболювальна активність комбінацій антиконвульсантів з анальгетиками змінюється в умовах підвищеної судомної готовності мозку.
2. Анальгетики-проконвульсанти (кеторолак, диклофенак, кетопрофен) підсилюють антицицептивну активність габапентину, анальгетики-антиконвульсанти в комбінації з габапентин

тином при експериментальній епілепсії знеболюють гірше, ніж у інтактних тварин (целекоксиб, парекоксиб, лорноксикам, парацетамол). Для комбінації бензофуракаїну та анальбену з протиепілептичним засобом патологічний стан ЦНС не має істотного значення і на знеболювання цих комбінацій практично не впливає.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аванцини Дж. Клинические формы и классификация эпилепсии / Дж. Аванцини // Неврология и психиатрия. – 2005. - №8. – С.59 – 62.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон - М.: Высшая школа, 1991. – С.340-344.
3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2001.- 408с.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними / Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А. – Київ: 2002. - 155с.
6. Общие подходы к проведению клинических испытаний противосудорожных лекарственных средств у больных эпилепсией / Громов Л.А. [и др.] – Киев: 2004. – 42с.
7. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2002. – 527с.
8. Этические требования к исследованиям экспериментальной боли у животных в сознании // Pain. – 1983. – N 16. – P. 109-110.
9. Granados-Soto V. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration / V. Granados-Soto, C.F. Argüelles // Pharmacology. - 2005. – Vol. 74, N 4. - P. 200-208.
10. Loshner W. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs / W. Loshner, D. Shmidt // Epilepsia. – 2006. – Vol.47, N 8. – P.1253 – 1284.