

**А.В. Іванов,
В.І. Опришко**

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ КАРБАМАЗЕПІНУ З НООТРОПАМИ НА КОГНІТИВНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ

*ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»,
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)*

Ключові слова: карбамазепін,
ноотропні препарати, когнітивні
процеси, епілепсія

Key words: carbamazepine,
nootropics, cognitive processes,
epilepsy

Резюме. Авторами изучена ефективність применения комбiнації карбамазепiна с ноотропними лекарственными средствами на когнитивные процессы в условиях експеримента с целью снижения побочных явлений противосудорожной терапии. Исследование противосудорожного эффекта комбiнаций лекарственных средств проведено на 36 белых нелинейных крысах обоего пола весом 160-180 г по методике максимального электрошока, а исследование антиамнестического эффекта - с использованием модели ретроградной амнезии на 80 белых половозрелых крысах-самцах массой 160 - 200 г. Для изучения мнемотропной активности препаратов использован метод условного рефлекса активного избегания. Авторы установили, что по сравнению с комбинированным использованием карбамазепина с ноотропными препаратами изолированное использование карбамазепина наиболее негативно влияет на когнитивные процессы у животных, а именно: на формирование навыка, на отражение энграмм памяти и на консолидацию памятного следа. Установлено, что использование комбiнаций карбамазепина и ноотропов в условиях проведенного исследования не приводит к полному предупреждению возникновения судорожного синдрома, однако исследуемые комбiнации позволяют существенно уменьшить продолжительность судорог. Изучение эффективности комбинированного использования карбамазепина с ноотропными лекарственными средствами показало, что они положительно влияют на когнитивные процессы в условиях патологии мозга и проявляют нейропротекторный эффект на структуры головного мозга животных. Обнаруженные эффекты комбинированного использования карбамазепина с ноотропными лекарственными средствами по силе и выраженности действия значительно превышают изолированное влияние, которое наблюдается при приеме карбамазепина. В результате исследования установлено, что наиболее эффективной комбiнацией является комбiнация карбамазепина с глиатилином.

Summary. The authors studied the efficacy of combination of carbamazepine with nootropic drugs on cognitive processes in patients with epilepsy in experiment in order to reduce the side effects of anticonvulsant therapy. Analysis of anticonvulsant effect of the combination of drugs was carried out on 36 white nonlinear rats of both sexes weighing 160-180 g by the method of maximum electroshock, and the analysis of antiamnestic effect - using a model of retrograde amnesia on 80 white adult male rats weighing 160 - 200 g. For studying the mnemotropic activity of drug, the method of the conditioned reflex of active avoidance was used. The authors discovered that the isolated use of carbamazepine has the most negative influence on cognitive processes in animals, namely the formation of skill, memory engrams and consolidating memory trace as compared with the combined use of carbamazepine with neuroprotective drugs. It was found that the use of combinations of carbamazepine and nootropics in the experiment does not prevent the

development of seizures completely, however, these combination can significantly reduce the duration of seizures ($p < 0.0001$). Study of the effectiveness of the combined use of carbamazepine with nootropic drugs, revealed, that the tested drug combinations have a positive effect on cognitive processes and show neuroprotective effect on the brain structures of animals. The revealed effects of combined use of carbamazepine with nootropic drugs by the strength and intensity of the impact is much higher than isolated, while using carbamazepine. It was found, that the most effective combination is a combination of carbamazepine with Gliatilin.

Як відомо, у хворих на епілепсію постійним синдромом є порушення психічної діяльності, що проявляється порушенням мислення, пам'яті, розвивається загальна сповільненість, інертність психічної діяльності, зниження пізнавальних здібностей. Лікування епілепсії полягає в медикаментозній терапії із застосуванням антиконвульсантів. Однак для протисудомних препаратів характерні побічні ефекти різного ступеня вираженості, які призводять до зниження фізичної і психічної працездатності пацієнтів. До таких ефектів належать порушення координації рухів, міорелаксації, зниження фізичної дієздатності, ослаблення уваги, здатності до навчання, консолідації і відтворення енграм пам'яті, гіпногенна дія. У зв'язку з цим при фармакотерапії епілепсії складається ситуація, коли на патологічні зміни особистості по епілептичному типу накладається симптоматика побічних ефектів антиконвульсантів, за спрямованістю подібна до тієї, яка характерна для епілептичної хвороби [1-5].

Результатом вищевикладеного є патоморфоз психічних порушень, характерних для епілепсії, що в кінцевому результаті впливає на якість життя хворих. У зв'язку з цим виправданим і необхідним є пошук фармакотерапевтичних шляхів усунення або зниження вираженості побічних ефектів антиконвульсантів, у вигляді порушення розумової та фізичної працездатності. Як відомо, для відновлення порушень когнітивних функцій мозку і фізичної дієздатності широко застосовуються церебропротектори. Таким чином, одним з варіантів вирішення цієї проблеми, з нашої точки зору, може бути комбіноване використання церебропротекторів та антиконвульсантів.

Мета роботи - вивчити ефективність комбінованого застосування антиконвульсантів і церебропротекторів для зниження побічних явищ протисудомної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження протисудомного ефекту карбамазепіну та його комбінацій проведено на 36 білих нелінійних щурах обох статей вагою 160-

180 г. Судоми моделювали за методикою максимального електрошоку (МЕШ) [10]. Максимальний електрошок викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогове роздратування постійним струмом (50 Гц, 50 мА, 0,2 с.). Безпосередньо перед накладенням затискачів з електродами вушні раковини щурів протирали фізіологічним розчином для забезпечення максимальної електропровідності. Після цього подавали струм. Оцінювали кількість щурів з тонічними судомами і тривалість судом [6, 9].

Дослідження антиамнестичного ефекту карбамазепіну та його комбінацій проведено з використанням моделі ретроградної амнезії на 80 білих статевозрілих щурах-самцях масою 160-200 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію, методом рандомізації розділених на групи: 2 дослідні (по 20 тварин), контрольну (10 тварин) і 2 групи порівняння (по 15 тварин). Формування умовного рефлексу проводили в експериментальній установці, що складається з 2 камер - великої освітленої (42 см x 24 см) та малої затемненої (18 см x 24 см), з'єднаних отвором. Підлога затемненого відсіку була електрифікованою [6-9, 11].

Для більш повної характеристики мнестропної активності карбамазепіну та його комбінацій використаний метод умовного рефлексу активного уникнення (УРАУ) як однієї з форм асоціативного навчання, який дає уявлення про швидкість навчання і ступінь збереження пам'ятного сліду [7, 11].

Оскільки очевидно, що для виявлення ноотропної активності досліджуваних препаратів необхідно моделювати вихідний дефіцит навчання, було доцільним вивчити ефект зазначених фармакологічних засобів на навчання в тесті умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) при використанні масованого режиму навчання.

Тварини знаходились на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію, відповідно

до санітарно-гігієнічних норм. Усі досліди проводилися відповідно до методик і вимог ДЕЦ МОЗ України та до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986) [6, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати оцінки впливу антиконвульсантів і ноотропів на формування пасивно-зворотного навичку у щурів при комбінації різних препаратів представлені в таблиці 1 та на рисунку 1.

Як видно з табл. 1, отримані дані свідчать про те, що ізольоване використання антиконвульсанту найбільш негативно впливає на формування навичку у тварин: питома вага тварин з несформованим навичком при прийомі карбамазепіну (40 мг/кг) становила 50%. Істотно збільшується кількість тварин зі сформованим навичком при комбінації карбамазепіну з гліатиліном - до 80% ($\chi^2 = 9,52$, $p = 0,002$).

Як видно з рис. 1, вплив досліджуваних лікарських препаратів на формування пасивно-зворотного навичку у щурів характеризується неоднаковою силою дії, у міру збільшення позитивного впливу: карбамазепін < карбамазепін + пірацетам < карбамазепін + гліатилін.

Результати дослідження впливу антиконвульсантів і ноотропів на відображення енграм пам'яті у тварин при комбінації різних препаратів представлені в таблиці 2 і на рисунку 2.

Ізольоване використання антиконвульсантів негативно впливає на відображення енграм пам'яті у щурів, питома вага тварин з втратою навичку при прийомі карбамазепіну 40 мг/кг становить 40%.

Як видно з табл. 2 та рис. 2, комбінація антиконвульсантов з пірацетамом не призводить до суттєвого позитивного впливу на відображення енграм пам'яті у щурів. Максимально зменшується до 10% питома вага тварин з втратою навичку при комбінації карбамазепіну з гліатиліном ($p < 0,001$). Вплив антиконвульсантів і

ноотропів на відображення енграм пам'яті у щурів зі збільшенням ефективності: карбамазепін + пірацетам < карбамазепін + гліатилін.

Результати оцінки впливу антиконвульсантів і ноотропів на консолідацію пам'ятного сліду у щурів при комбінації різних препаратів представлені на рис. 3. Після електрошоку питома вага тварин, які втратили навик при використанні карбамазепіну 40 мг/кг, становило 40%. При комбінації карбамазепіну з гліатиліном питома вага тварин з консолідацією пам'ятного сліду найбільша - 90% ($\chi^2=24$, $p=0,00001$).

Таблиця 1

Вплив антиконвульсантів і ноотропів на формування пасивно-зворотного навичку у щурів

Препарат, доза у мг/кг	Показники	
	% тварин зі сформованим навичком	m, похибка
Карбамазепін, 40	50*	15,8
Карбамазепін +Пірацетам, 40+500	70*	14,5
Карбамазепін + Гліатилін, 40+100	80*	12,6
Контроль	100	0

Примітка: * - $p < 0,001$ - порівняно з контролем за критерієм хі-квадрат χ^2

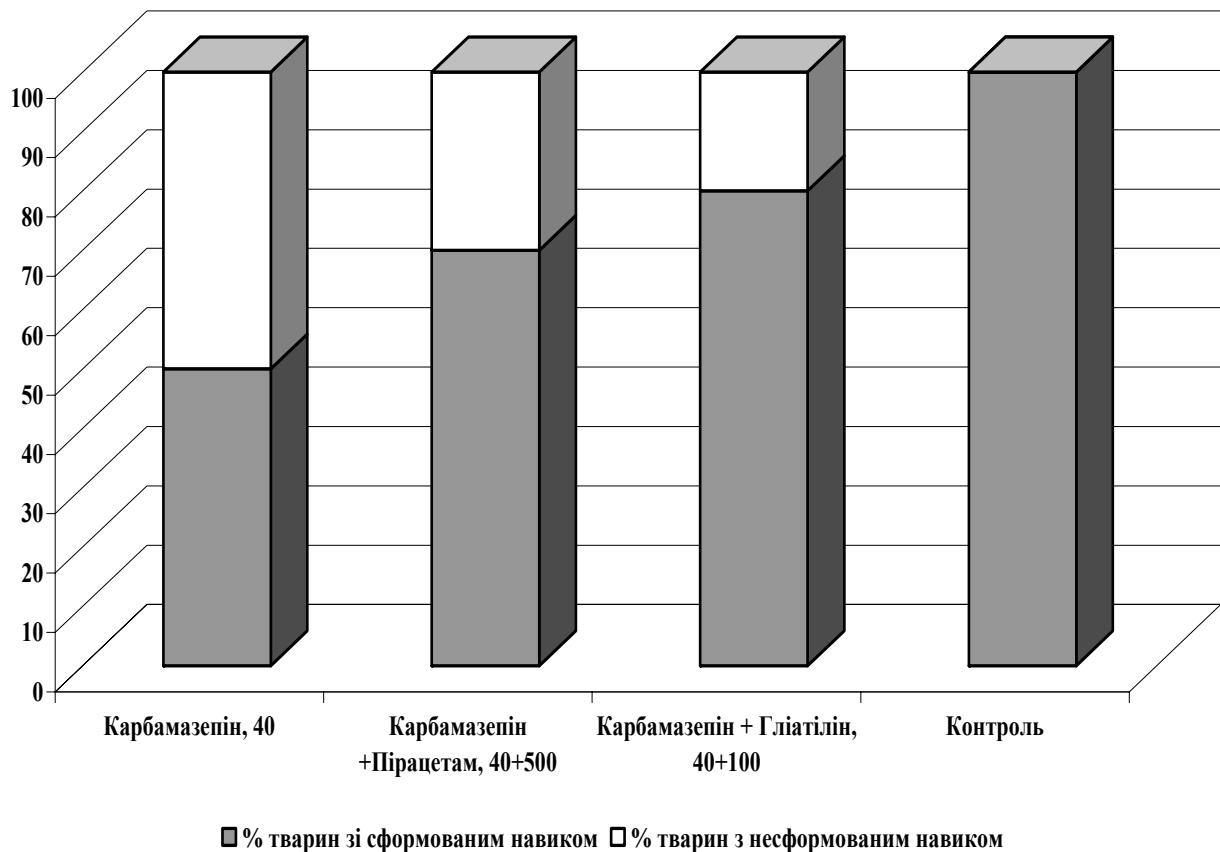


Рис. 1. Формування пасивно-зворотного навичку у щурів при введенні комбінацій антиконвульсантів і ноотропів

Таблиця 2

Вплив антиконвульсантів і ноотропів на відображення енграм пам'яті у щурів

Препарат, доза у мг/кг	Показники	
	% втрати навичку	χ^2 до 1-го р
Карбамазепін, 40	40	-
Карбамазепін + Пірацетам, 40+500	30	2,2 0,14
Карбамазепін + Гліатилін, 40+100	10	24 <0,001

Вплив антиконвульсантів і ноотропів на консолідацію пам'ятного сліду у щурів зі збільшенням ефективності: карбамазепін < карбамазепін + пірацетам = карбамазепін + гліатилін.

Вивчення впливу на навчання комбінації препаратів за допомогою УРПУ показало, що найбільш ефективним є з'єднання антиконвульсантів з гліатиліном (табл. 3.). При цьому для досягнення кращих результатів у навчанні карбамазепін доцільно комбінувати з гліатиліном.

Результати дослідження судомної активності у щурів за методикою МЕШ (максимальний електрошок) на тлі дії антиконвульсантів і ноотропів представлені в таблиці 4 і на рисунку 4. Вони показали, що під впливом максимального електрошокового впливу у всіх тварин контрольної групи розвивалися тонічні судоми тривалістю $47,4 + 6,67$ сек ($M \pm SD$).

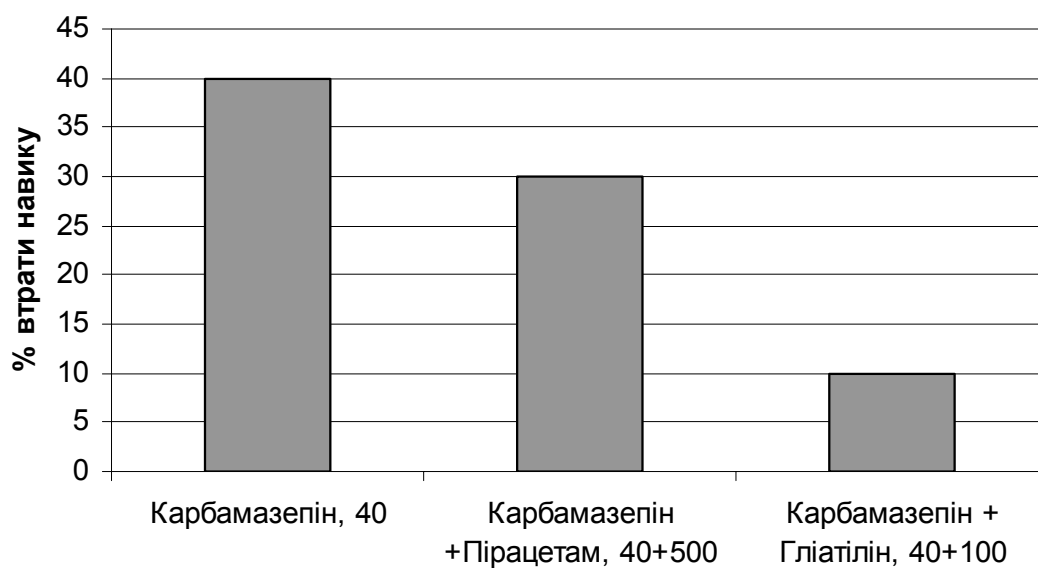


Рис. 2. Відображення енграм пам'яті у щурів при введенні комбінацій антиконвульсантів і ноотропів

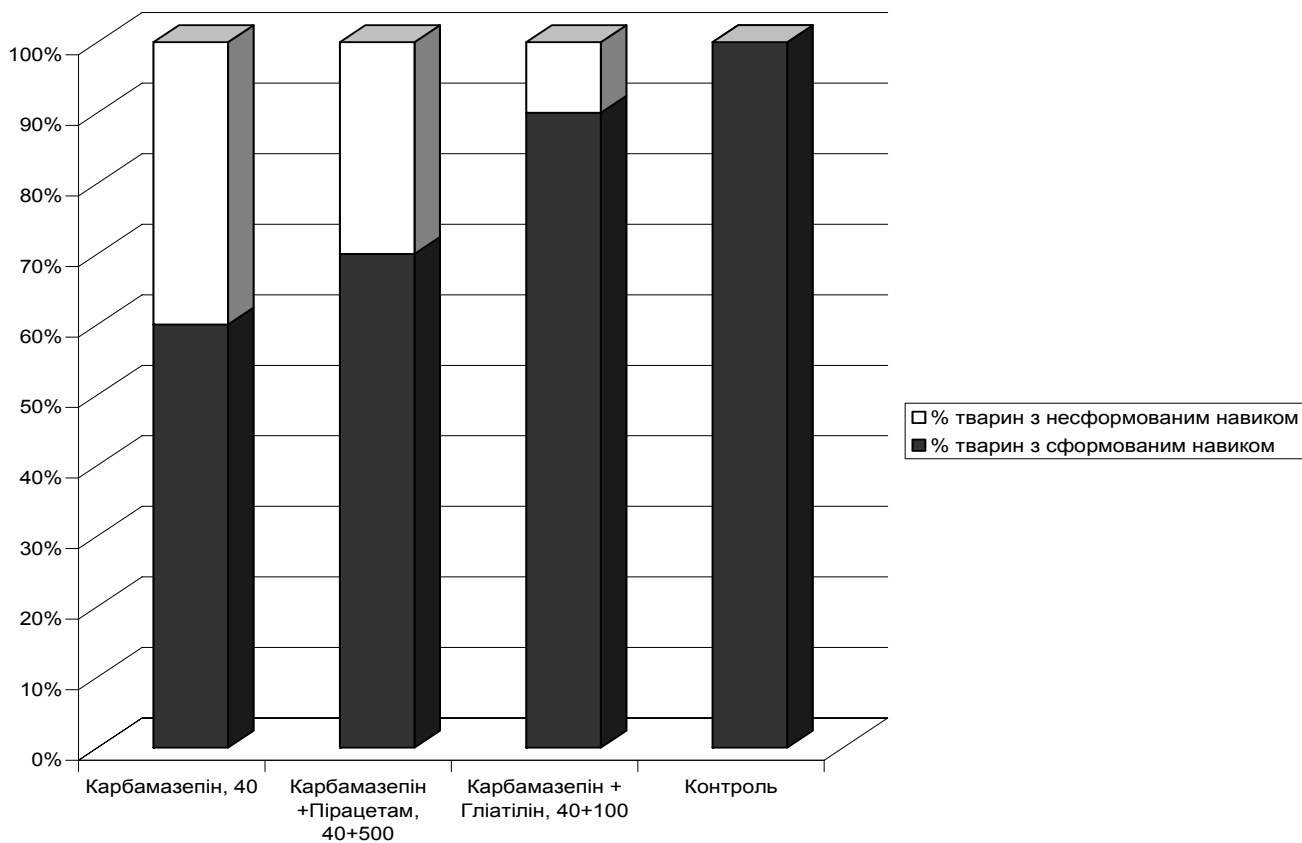


Рис. 3. Вплив на консолідацію пам'ятного сліду у щурів комбінації антиконвульсантів і ноотропів

Таблиця 3

Вплив комбінацій антиконвульсантів і ноотропів на навчання щурів

Препарат, доза у мг/кг	Формування пасивно-зворотнього навичку		Відображення енграм пам'яті		Консолідація пам'ятного сліду	
	кількість навчених тварин	% тварин зі сформованим навичком	кількість навчених тварин	% тварин зі сформованим навичком	кількість навчених тварин	% зі сформованим навичком
Карбамазепін, 40	5	50	6	60	6	60
Карбамазепін + Пірацетам, 40+500	7	70	7	70	7	70
Карбамазепін + Гліатілін, 40+100	8	80	9	90	9	90
Контроль	10	100	10	100	10	100

Як видно з табл. 4, встановлено, що використання антиконвульсантів і ноотропів в умовах проведеного дослідження не привело до повного попередження виникнення судомного синдрому - у всіх щурів основної групи спостерігалися електрошокові судоми. Однак вони істотно

($p < 0,0001$) зменшували тривалість судом. Так, карбамазепін зменшував тривалість судом на 87,77%. Додавання до антиконвульсантів ноотропів в умовах цього експерименту практично не впливало на параметри судомного нападу, викликаного МЕШ-впливом ($p > 0,05$).

Таблиця 4

Вплив досліджуваних препаратів (антиконвульсантів і ноотропів) на прояви максимальних електрошокових судом у щурів

Препарат, доза у мг/кг	Кількість щурів у групі	Кількість щурів з електрошоковими судомами	Тривалість електрошокових судом, сек			Достовірність відмінностей	
			M	SD	% відх.	t	p
МЕШ (контроль)	10	10	47,40	6,67	-	-	-
МЕШ + Карбамазепін 40	10	10	5,80	1,75	-87,77	19,08	0,0001
МЕШ + Карбамазепін 40 + Пірацетам 500	10	10	5,60	1,43	-88,19	19,38	0,0001
МЕШ + Карбамазепін 40 + Гліатілін 100	10	10	5,50	1,58	-88,40	19,33	0,0001



Рис. 4. Зміна судомної готовності мозку щурів на моделі МЕШ на тлі дії антиконвульсантів і ноотропів (в показниках наочності % по відношенню до контролю)

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження дозволило встановити, що порівняно з комбінованим використанням карбамазепіну з ноотропними препаратами, ізольоване використання карбамазепіну найбільш негативно впливає на когнітивні процеси у тварин, а саме: на формування навичку, на відображення енграм пам'яті та на консолідацію пам'ятного сліду.

2. Встановлено, що використання комбінацій карбамазепіну та ноотропів в умовах проведеного дослідження не приводить до повного попередження виникнення судомного синдрому, однак досліджувані комбінації дають змогу істотно зменшити тривалість судом ($p < 0,0001$).

3. Вивчення ефективності комбінованого ви-

користання карбамазепіну з ноотропними лікарськими засобами виявило, що досліджувані комбінації препаратів мають виражену протисудомну дію, позитивно впливають на когнітивні процеси в умовах патології мозку та проявляють нейропротекторний ефект на структури головного мозку тварин.

4. Виявлені ефекти комбінованого використання карбамазепіну з ноотропними лікарськими засобами за силою та виразністю дії значно перевищують ізольований вплив, який спостерігається при прийомі карбамазепіну.

5. У результаті дослідження встановлено, що найбільш ефективною комбінацією є комбінація карбамазепіну з гліатиліном.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Архипов В.И. Влияние экспериментального эпилептогенеза на процессы памяти: роль липидов в механизмах когнитивных нарушений / В.И. Архипов, Т.П. Кулагина, Н.А. Шевченко // Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Т. 54, № 2. – С. 202-209.

2. Архипов В.И. Механизмы нарушения процессов памяти в экспериментальных моделях эпилептогенеза / В.И. Архипов, Д.Г. Сочивко, О. В. Годухин // Успехи биол. наук. – 2000. – Т. 121, № 2. – С. 211-223.

3. Бадалян О.Л. Влияние комбинированного применения карбамазепина и антиоксидантов на эпилептическую систему, автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / О.Л. Бадалян. – М., 1998. – 23 с.

4. Влияние карбамазепина на содержание нейромедиаторных аминокислот и продуктов перекисного окисления липидов в структурах мозга крыс с аудиогенной эпилепсией / Г.Ю. Вицкова, Л.А. Маликова, Е.С. Косачева [и др.] // Нейрохимия. – 1998. – Т. 15, № 3. – С. 76-78.

5. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зеньков, А.Г. Кириченко – К.: Книга плюс, 2001. – 111 с.

6. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.

7. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А.В. Калуев. – К., 1998. – 95 с.

8. Литовченко Т.А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии / Т.А. Литовченко // Архив психиатрии. – 2001. - № 3 (26). – С. 52-54.

9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова. – К., 2002. - 155 с.

10. Bures J. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor / J. Bures, O. Buresuda // J. Comp. Psychol. – 1973. – Vol. 56, N 2. – P. 268-272.

11. Löscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, N 1-2. – P. 3-16.

