

**ОЦІНКА ЗНЕБОЛЮЮЧОГО ПОТЕНЦІАЛУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ****ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»****(м. Дніпропетровськ)**

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засоби медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935.

Вступ. Розсіяний склероз (РС) – захворювання, що проявляється демієлінізацією провідних систем з подальшим склерозуванням вогнищ розпаду структури мієліну і утворенням склеротичних бляшок та характеризується хронічним прогресуючим перебігом з ремісіями. Вогнища демієлінізації утворюються в головному і спинному мозку. Вірусна інфекція або інший критичний агент викликають запальну реакцію, яка полягає у формуванні аутоімунної відповіді на мієлін, який реалізується через Т-лімфоцити [4, 9]. Враховуючи особливості патогенетичного перебігу РС доцільно вміти впливати на всі ланки розвитку захворювання за допомогою фармакотерапевтичних засобів (наприклад, метилпреднізолоном) [3].

Як зазначається рядом авторів [2], розвиток психоневрологічної патології, зокрема, РС, досить часто супроводжується проявом алгічних синдромів різної тривалості та інтенсивності. Відомо, що проблема знеболення є однією з найбільш важливих у сучасній медицині, оскільки біль – це найважливіший сигнал, який вказує на деякі неблагополуччя у діяльності організму та своєрідний емоційно-психологічний феномен, котрий суттєво впливає на всі аспекти життєдіяльності.

Традиційно для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої вираженості застосовують неопіоїдні анальгетики та засоби ад'ювантної терапії [1]. Саме тому при наявності у хворих на РС супутнього больового синдрому набуває актуальності питання щодо раціонального та безпечного знеболення з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном.

Мета роботи. Експериментальна оцінка знеболюючого потенціалу неопіоїдних анальгетиків та габапентину за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу, а саме, експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ), з урахуванням фармакотерапії метилпреднізолоном.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 60 білих безпородних щурах, масою 270–320 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [7]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Експеримент складався з 2-х етапів: I етап – вивчення антиноцицептивної активності у інтактних тварин при одноразовому використанні анальгетиків та габапентину; II етап – реєстрація ноцицептивної відповіді (реакція вокалізації) за умов сформованого ЕАЕ при одноразовому введенні знеболюючих засобів на тлі 5-денної терапії метилпреднізолоном.

Тварин вибірково розділили на 6 дослідних груп (n = 10), котрим одноразово вводили знеболюючі засоби в інтактному стані та за умов сформованого ЕАЕ (всі вони отримували протягом 5 днів метилпреднізолоном 3,4 мг/кг): I група – контроль (чистий ЕАЕ); II група – парацетамол (150 мг/кг), III група – кеторолак (5 мг/кг), IV група – диклофенак натрію (10 мг/кг); V група – мелоксикам (10 мг/кг) та габапентин (100 мг/кг).

Для відтворення ЕАЕ найбільш поширений метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки груднини чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [5, 8].

Для оцінки антиноцицептивної активності неопіоїдних анальгетиків використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щурів [10]. Оцінку больової чутливості здійснювали за реакцією хвоста (периферичний компонент формування ноцицептивної відповіді) та по реакції вокалізації (центральный компонент формування ноцицептивної відповіді) в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хвилин після одноразового перорального введення дослідних засобів.

Всі отримані дані відпрацьовані загальноприйнятими в медико – біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [6].

Результати досліджень та їх обговорення. Показники больового порогу на рівні рефлекторної дуги у щурів у вихідному стані коливались в межах від $1,2 \pm 0,30$ (гр. II) до $1,4 \pm 0,20$ (гр. V), щодо показників реакції вокалізації показники у вихідному стані реєструвались в межах від $1,9 \pm 0,30$ (гр. III) до $2,1 \pm 0,20$ (гр. VI). На фоні введення досліджених засобів максимальний розвиток знеболюючої дії спостерігався на 90 хвилині: однак при використанні парацетамолу найбільший анагетичний потенціал складав 139,2% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану вже на 60 хвилині щодо показників реакції вокалізації (рис. 1). Встановлено, що максимум болетамуючої дії на рівні спінальної рефлекторної дуги зафіксований на 90 хвилині для всіх дослідних засобів. Зокрема, по здатності блокувати проходження електричного подразнення на рівні спинного мозку дослідні засоби можливо розташувати у наступному порядку: кеторолак \geq габапентин \geq диклофенак натрію \geq мелоксикам \geq парацетамол.

Наступним етапом нашого дослідження стало формування ЕАЕ: пік змін у тварин формувався к 7 дню дослідження та протягом наступних 5 днів щури отримували метилпреднізолон в дозі 3,4 мг/кг в якості базової патогенетичної терапії.

Встановлено, що в вихідному стані на електричне подразнення хвоста у щурів всіх груп не спостерігалось відповіді на рівні рефлекторної дуги. Реакція вокалізації реєструвалась на рівні від $1,2 \pm 0,30$ (гр. V) та $1,4 \pm 0,10$ (гр. I) у вихідному стані за умов сформованого ЕАЕ та базової терапії метилпреднізолоном. За даних умов вводились знеболюючі засоби внутрішньошлунково одноразово по групам як вказано вище.

Результати дослідження представлені на рис. 2. Звертає на себе увагу той факт, що анагетичний потенціал дослідних засобів був значно зменшим у порівнянні з показниками інтактних тварин. Так, максимальна знеболююча активність спостерігалась на фоні введення габапентину: на 60 хвилині (+84,0% ($p \leq 0,5$)), на 90 хвилині (+102,4% ($p \leq 0,05$)) та до 120 хвилині знижувався до 94,0% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану. Також, цікаві результати спостерігаються на фоні введення кеторолаку та мелоксикаму: пік знеболюючого потенціалу на 90 хвилині та складає 78,0% ($p \leq 0,05$) та 92,3% ($p \leq 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану.

Висновки. Таким чином, в залежності від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді на фоні використання метилпреднізолоном

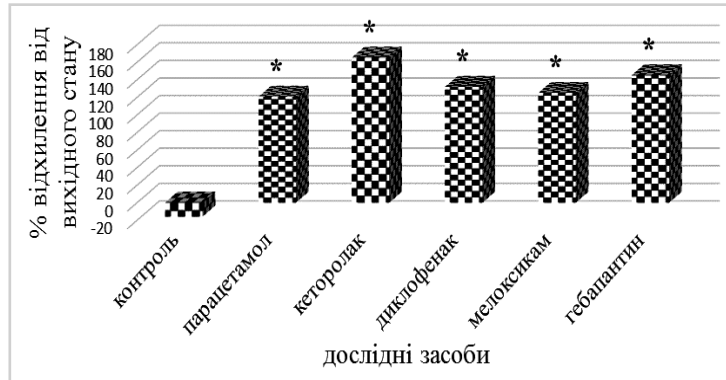


Рис. 1. Зміни знеболюючого потенціалу дослідних засобів з реєстрацією на 90 хвилині експеримента.

Примітка: * – $p \leq 0,05$ по відношенню показників вихідного стану.

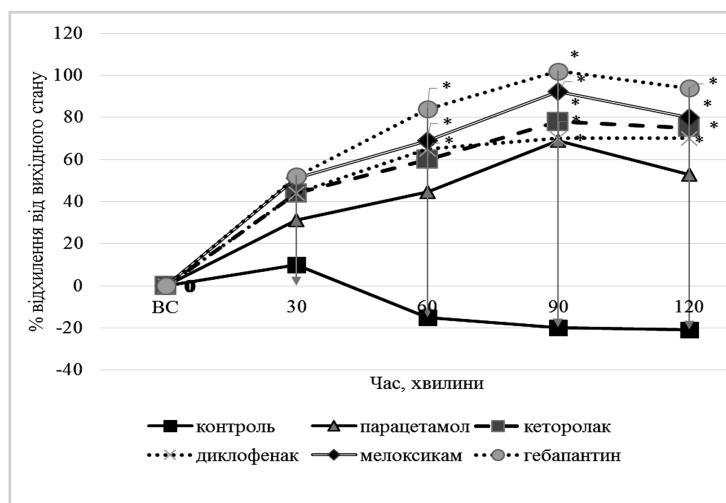


Рис. 2. Динаміка змін порогу больового реагування (центральный компонент болю – реакція вокалізації) при електоподразненні кореня хвоста щурів за умов ЕАЕ на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном.

Примітка: * – $p \leq 0,05$ по відношенню показників вихідного стану.

можливо рекомендувати неопіоїдні анальгетики, а саме, кеторолак, мелоксикам та серед засобів ад'ювантної терапії – габапентин.

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням отриманих результатів цього дослідження, а саме, впливу досліджуваних неопіоїдних анальгетиків (парацетамол, кеторолак, диклофенак натрію та мелоксикам) та габапентин на формування центрального та периферичного компоненту формування ноцицептивної відповіді, насамперед цікаво визначити фармакологічні механізми та біохімічні мішені раціонального та безпечного застосування анальгетиків за умов ЕАЕ на тлі базової патогенетичної терапії метилпреднізолоном, що і стане об'єктом наших подальших досліджень.

Література

1. Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі. Методичні рекомендації / О. П. Вікторов, О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур, С. М. Дронов. – Київ : ДЕЦ України, 2011. – 56 с.

2. Викторов А. П. НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности / А. П. Викторов // Рациональна фармакотерапія. – 2011. – № 2 (19). – С. 22-27.
3. Волошина Н. П. Обґрунтування лікування розсіяного склерозу / Н. П. Волошина // Міжнародний неврологічний журнал – 2006. – № 4. – С. 91-98.
4. Гусев Е. И. Рассеянный склероз: достижения десятилетия / Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 4. – С. 4-15.
5. Донченко Г. В. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белково-го и липидного обмена / Г. В. Донченко, А. П. Клименко, Т. М. Кучмеровская // Нейрохимия. – 2007. – № 3. – С. 232-238.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: «Морион», 2001. – 408 с.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К., 2002. – 155 с.
8. Нефьодов О. О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур, Ю. В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 205–208.
9. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
10. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel – Forsch. – 1984. – Vol. 34, № 9a. – P. 1060–1065.

УДК 616. 832-004-092. 9-08:57. 089. 2:615. 276

ОЦІНКА ЗНЕБОЛЮЮЧОГО ПОТЕНЦІАЛУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ

Нефьодов О. О.

Резюме. В роботі наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування знеболюючої активності неопіоїдних анальгетиків (парацетамол, кеторолак, диклофенак натрію, мелоксикам) та габапентину за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу на фоні терапії метилпреднізолоном. Встановлено, що у інтактних тварин всі дослідні засоби здатні впливати на формування центрального та периферичного компоненту ноцицептивної відповіді на моделі електрошкірного подразнення кореня хвоста. Проте, за умов експериментального алергічного енцефаломієліту, тільки кеторолак, мелоксикам та габапентин зберігали свої антиноцицептивні властивості на рівні центральних механізмів больової відповіді на електричне подразнення на тлі базової терапії метилпреднізолоном.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, неопіоїдні анальгетики, знеболення.

УДК 616. 832-004-092. 9-08: 57. 089. 2: 615. 276

ОЦЕНКА ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА НЕОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

Нефедов А. А.

Резюме. В работе приведено теоретическое и экспериментальное обоснование обезболивающей активности неопиоидных анальгетиков (парацетамол, кеторолак, диклофенак натрия, мелоксикам) и габапентина в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза на фоне терапии метилпреднизолоном. Установлено, что у интактных животных все исследовательские средства способны влиять на формирование центрального и периферического компонента ноцицептивного ответа на модели электрокожного раздражения корня хвоста. Однако, в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелита, только кеторолак, мелоксикам и габапентин сохраняли свои антиноцицептивные свойства на уровне центральных механизмов болевой реакции на электрическое раздражение на фоне базовой терапии метилпреднизолоном.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, неопиоидные анальгетики, обезболивание.

UDC 616. 832-004-092. 9-08: 57. 089. 2: 615. 276

Assessment of Potential Non-Opioid Analgesic Painkillers in Experimental Allergic Encephalomyelitis

Nefedov A. A.

Abstract. It is known that the problem of pain is one of the most important in modern medicine as pain – is the most important signal that indicates some trouble in the organism and the kind of emotional and psychological phenomenon, which significantly affects all aspects of life. As part of the SRW «Non-opioid analgesics system pharmacology and medical facilities protect the brain under conditions of pathological states» one of the objectives is to determine the characteristics of non-opioid analgesics antinociceptive potential in experimental demyelinating and neurodegenerative equivalent diseases.

It was established that the problem of multiple sclerosis (MS) is still relevant in modern neuroscience. One of the clinical manifestations of chronic inflammatory demyelinating process and in this disease is the presence of pain, so choose the most effective and safe analgesic A based therapy for multiple sclerosis is to present scientifically justified.

The article describes the theoretical and experimental study non-opioid analgesic activity of analgesics (paracetamol 150 mg / kg, ketorolac 5 mg / kg diclofenac sodium 10 mg / kg, meloxicam 10 mg / kg) and gabapentin 100 mg / kg in experimental allergic encephalomyelitis in background methylprednisolone therapy. Gabapentin is

considered in this study as a means of adjuvant therapy, which is especially important in spastic pain in patients with MS.

Found that in intact animals all research tools able to influence the central and peripheral component nociceptive responses to model electro stimulation root of the tail. Thus, the maximum analgesic effect was recorded 90 minutes after a single injection experiment non-opioid analgesics (acetaminophen, ketorolac, diclofenac sodium tameloksykam) and gabapentin. Investigated by means of intensity analgesic activity can be arranged in the following order: ketorolac \geq gabapentin diclofenac natriyu \geq meloksykam \geq paratsetamol.

Experimentally proved that an adequate modeling of multiple sclerosis as an autoimmune allergic encephalomyelitis appropriate pre-clinical studies on aspects of pain in animals.

Thus, in experimental allergic encephalomyelitis equivalent single dose of ketorolac, meloxicam, and gabapentin registered the largest antinociceptive potential in the central mechanisms of pain response to electrical stimulation on the background of basic therapy of methylprednisolone for 78% ($p \leq 0,05$), 92.3% ($p \leq 0,05$) and 102.4% ($p \leq 0,05$) compared to those of the original state. Thus, depending on the genesis of pain nociceptive response correction for background use methylprednisolone non-opioid analgesics can be recommended, namely, ketorolac, meloxicam, and of the means adjuvant therapy – gabapentin.

Keywords: multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, non-opioid analgesics, pain.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 17. 09. 2014 р.