

© Нефьодов О.О., Мамчур В.Й.

УДК 615.214:616-071.4:615.212.3:616.832-004.2-092.9

Нефьодов О.О., Мамчур В.Й.

ЗМІНИ АНАЛЬГЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

verashatornaya@yandex.ru

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

Вступ. «Неприємне сенсорне і емоційне переживання ...» - таке визначення терміну біль дає Міжнародна асоціація з його вивчення (IASP). Для людей, які страждають на розсіяний склероз, цей термін може характеризувати не тільки власне «хворобливі» відчуття, але і поколювання, оніміння, парестезії, відчуття печіння. За деякими оцінками, в різні періоди захворювання з цим симптомом стикаються до 80% хворих на розсіяний склероз (РС). Лікування болю при РС представляє істотні труднощі. Деякі види болю ніколи не зникають повністю. У цьому випадку метою лікування є зниження рівня болю і допомога в адаптації до постійних больових відчуттів в повсякденному житті.

Препарати з групи антиконвульсантів визнані найбільш патогенетично обґрунтованими засобами для лікування нейропатичного болю, котрий є характерним для РС. Тривалий час основним препаратом для терапії нейропатичного болю був антиконвульсант старого покоління - карбамазепін. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням спонтанної ектопічної активності пошкоджених нервових волокон, шляхом блокади вольтаж-залежних натрієвих каналів в периферичних нейронах. Аналогічними властивостями володіють дифенін та вальпроати.

Серед антиконвульсантів найбільш ефективними, сучасними препаратами для лікування нейропатичного болю є габапентин (Нейронтін, Тебантин) і прегабалін (Лірика), які наводяться в якості препаратів першої лінії для терапії нейропатичного болю в Європейських рекомендаціях з терапії нейропатичного болю 2006 [1, 6].

Метою роботи було проведення порівняльної експериментальної оцінки знеболюючого потенціалу антиконвульсантів (карбамазепіну, топірамату, натрію вальпроату, габапентину та прегабаліну) у інтактних тварин та за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу на фоні базової терапії метилпреднізолоном.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 48 білих безпородних щурах, масою 220-290 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [4]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013)

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

Тварин вибірково розділили на 6 дослідних груп (n=8), котрим одноразово вводили протисудомні засоби в інтактному стані та за умов сформованого ЕАЕ (всі вони отримували протягом 5 днів метилпреднізолон (3,4 мг/кг): I група - контроль (чистий ЕАЕ); II група – карбамазепін (150 мг/кг), III група – топірамат (300 мг/кг), IV група – натрію вальпроат (155 мг/кг); V група – габапентин (100 мг/кг) та VI група - прегабалін 100 мг/кг.

ЕАЕ відтворювали методом введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки грудини чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [2, 5].

Для оцінки антиноцицептивної активності антиконвульсантів використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щурів [7]. Оцінку больової чутливості здійснювали по реакції вокалізації (центрального компоненту формування ноцицептивної відповіді) в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хвилин після одноразового перорального введення дослідних засобів.

Всі отримані дані опрацьовані загально прийнятими в медико - біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [3].

Результати досліджень та їх обговорення. Показники больового порогу реакції вокалізації у вихідному стані реєструвались в межах від 1,6±0,1 (гр. IV)

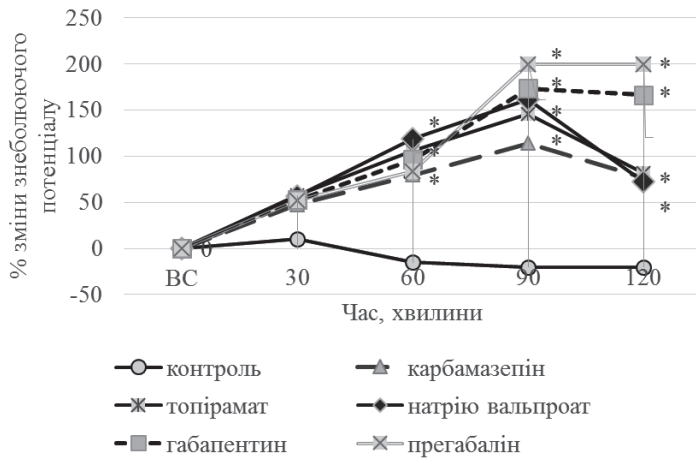


Рис. 1. Зміни знеболюючого потенціалу антиконвульсантів протягом 120 хвилин у інтактних тварин

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

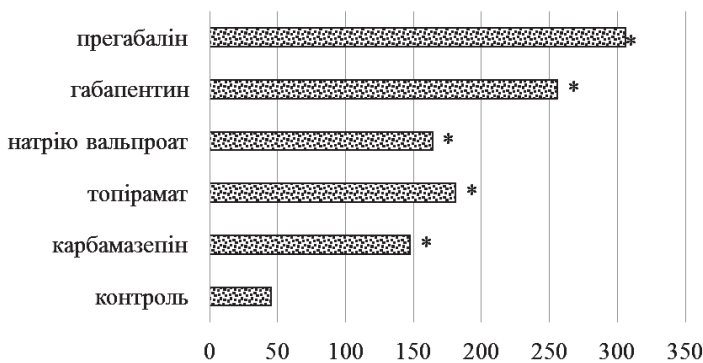


Рис. 2. Антиноцицептивний потенціал при електроподразненні кореня хвоста щурів за умов ЕАЕ (90 хв) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном.

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

до $1,8 \pm 0,1$ (гр. II). На фоні введення досліджених засобів максимальний розвиток знеболюючої дії спостерігався на 90 хвилин; однак при використанні габапентину та прегабаліну знеболюючий потенціал продовжував реєструватись достатньо високим ($+166,1\%$ ($p \leq 0,05$) та $+199,4\%$ ($p \leq 0,05$)) і на 120 хвилин відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану по реакції вокалізації (рис. 1). Зокрема, по здатності блокувати проходження електричного подразнення по реакції вокалізації у інтактних тварин антиконвульсанти можна розташувати у наступному порядку: прегабалін ($+199,4\%$) \geq габапентин ($173,4\%$) \geq натрію вальпроат ($161,2\%$) \geq топірамат ($+145,8\%$) \geq карбамазепін ($+113,8\%$).

Наступним етапом даного дослідження стало формування ЕАЕ: пік змін у тварин формувався на 7 добу дослідження; протягом наступних 5 днів щури отримували метилпреднізолон в дозі $3,4$ мг/кг в якості базової патогенетичної терапії.

Встановлено, що в вихідному стані реакція вокалізації на електричне подразнення хвоста у щурів всіх груп реєструвалась на рівні від $1,3 \pm 0,312$ (гр.

IV) та $1,48 \pm 0,1$ (гр. II) у вихідному стані за умов сформованого ЕАЕ та базової терапії метилпреднізолоном відповідно. За даних умов внутрішньошлунково одноразово вводились протисудомні засоби як зазначено вище.

Результати дослідження представлені на рис. 2. Звертає на себе увагу той факт, що анальгетичний потенціал дослідних засобів був достатньо високим у порівнянні з показниками інтактних тварин. Реєстрація реакції вокалізації проводилась на 90 хвилині досліду після введення антиконвульсантів. Так, максимальна знеболююча активність спостерігалась на фоні введення прегабаліну та габапентину, що відповідало збільшенню анальгетичної активності у $4,1$ ($p \leq 0,05$) та $3,6$ ($p \leq 0,05$) рази у порівнянні з показниками вихідного стану. На фоні введення натрію вальпроату та топірамату знеболюючий потенціал на 90 хвилині складав $163,8$ ($p \leq 0,05$) та 181% ($p \leq 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану.

Таким чином, в залежності від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді на фоні використання метилпреднізолону можна рекомендувати (крім неопіоїдних анальгетиків) також антиконвульсанти, особливо габапентин та прегабалін, котрі проявили високий знеболюючий потенціал за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу.

Висновки.

Перебіг експериментального аутоімунного енцефаломієліту характеризується суттєвим зниженням порогу ноцицепції.

Введення солу-медролу як засобу базової терапії ЕАЕ практично не впливає на больову чутливість

тварин з експериментальним еквівалентом розсіяного склерозу.

Антиконвульсанти на тлі гормональної терапії моделюваної патології виявляють виражену анальгетичну активність, що перевищує знеболюючий потенціал протисудомних тест-засобів у інтактних тварин.

За ступенем здатності нормалізувати ноцицептивну відповідь у щурів з експериментальним еквівалентом розсіяного склерозу досліджувані засоби розміщуються наступним чином: прегабалін $>$ габапентин $>$ топірамат $>$ натрію вальпроат \approx карбамазепін $>>$ солу-медролу.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. З урахуванням отриманих результатів дослідження, а саме, впливу дослідних антиконвульсантів (карбамазепін, натрію вальпроат, топірамат, габапентин та прегабалін) на формування центрального компоненту формування ноцицептивної відповіді, представляється доцільним визначити фармакологічні механізми та біохімічні дії антиконвульсантів за умов ЕАЕ на тлі базової патогенетичної терапії метилпреднізолоном.

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 [та ін.]. – Київ : ДЕЦ України, 2011. – 56 с.
2. Донченко Г.В. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена / Г.В. Донченко, А.П. Клименко, Т.М. Кучмеровская // Нейрохимия, 2007. - № 3. - С. 232-238.
3. 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.
4. 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.
5. Нефьодов О.О. Моделирование 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.
6. Attal N. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain / N. Attal, G. Cruccu, M. Yaanpaa [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006. - Vol. 13 (11). – P. 1153-1169.
7. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel – Forsch. – 1984. – Vol. 34, № 9a. – P. 1060-1065.

УДК 615.214:616-071.4:615.212.3:616.832-004.2-092.9

ЗМІНИ АНАЛЬГЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Нефьодов О.О., Мамчур В.Й.

Резюме. В роботі наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування знеболюючої активності антиконвульсантів (карбамазепін 150 мг/кг, топірамат 300 мг/кг, натрію вальпроат 155 мг/кг, габапентин 100 мг/кг та прегабалін 100 мг/кг за умов експериментального еквіваленту алергічного енцефаломієліту на фоні терапії метилпреднізолоном. Антиконтвульсанти розглядаються в рамках цього дослідження в якості засобів ад'ювантної знеболюючої терапії, що особливо актуально при спастичних болях у хворих на розсіяний склероз.

Встановлено, що у інтактних тварин всі дослідні засоби здатні впливати на формування центрального компонента ноцицептивної відповіді на моделі електрошкірного подразнення кореня хвоста. Так, максимальний знеболюючий ефект реєструвався на 90 хвилині експерименту після одноразового внутрішньошлункового введення антиконвульсантів. Досліджені засоби по інтенсивності знеболюючої активності можна розташувати у наступному порядку: прегабалін (+199,4%) ≥ габапентин (173,4%) ≥ натрію вальпроат (161,2%) ≥ топірамат (+145,8%) ≥ карбамазепін (+113,8%).

За умов експериментального еквіваленту алергічного енцефаломієліту одноразове введення габапентину та прегабаліну зареєструвало найбільший антиноцицептивний потенціал на рівні центральних механізмів больової відповіді на електричне подразнення на тлі базової терапії метилпреднізолоном на 256% ($p \leq 0,05$) та 305,8% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану.

Таким чином, в залежності від ґенезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді на фоні використання метилпреднізона можливо рекомендувати засоби з протисудомною активністю, які проявляють достатній анальгетичний потенціал, а саме, габапентин та прегабалін.

Ключові слова: біль, розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, антиконвульсанти, знеболення.

УДК 615.214:616-071.4:615.212.3:616.832-004.2-092.9

ИЗМЕНЕНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Нефедов А.А., Мамчур В.И.

Резюме. В работе приведено теоретическое и экспериментальное обоснование обезболивающего активности антиконвульсантов (карбамазепин 150 мг/кг, топирамат 300 мг/кг, натрия вальпроат 155 мг/кг, габапентин 100 мг/кг и прегабалин 100 мг/кг в условиях экспериментального эквивалента аллергического энцефаломиелита на фоне терапии метилпреднизолоном. Антиконтвульсанти рассматриваются в рамках этого исследования в качестве средств адьювантной обезболивающей терапии, что особенно актуально при спастических болях у больных рассеянным склерозом.

Установлено, что у интактных животных все исследованные лекарственные средства способны влиять на формирование центрального компонента ноцицептивного ответа на модели электрокожного раздражения корня хвоста. Так, максимальный обезболивающий эффект регистрировался на 90 минуте эксперимента после однократного внутрижелудочного введения противосудорожных препаратов. Исследованные средства по интенсивности обезболивающего активности можно расположить в следующем порядке: прегабалин (+ 199,4%) ≥ габапентин (173,4%) ≥ натрия вальпроат (161,2%) ≥ топирамат (+ 145,8%) ≥ карбамазепин (+ 113,8%).

В условиях экспериментального эквивалента аллергического энцефаломиелита однократное введение габапентина и прегабалина показало значительный антиноцицептивный потенциал на уровне центральных механизмов болевой ответа на электрическое раздражение на фоне базовой терапии метилпреднизолоном на 256% ($p \leq 0,05$) и 305,8% ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями исходного состояния.

Таким образом, в зависимости от генеза болевого синдрома для коррекции ноцицептивного ответа на фоне использования метилпреднизолона возможно рекомендовать средства с противосудорожной активностью, которые проявляют достаточный анальгетический потенциал, а именно, габапентин и прегабалин.

Ключевые слова: боль, рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, антиконвульсанты, обезболивание.

UDC 615.214:616-071.4:615.212.3:616.832-004.2-092.9

Potential of Changes of Analgesic Anticonvulsant in Experimental Equivalent of Multiple Sclerosis

Nefedov A.A., Mamchur V.I.

Abstract. It is known 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. Treatment of pain in MS presents significant difficulties. Some pain will never disappear completely. In this case, the goal of treatment is to reduce pain and help in adapting to constant pain in everyday life, so choose of the most effective and safe means analgesic given basic therapy for multiple sclerosis is in today's scientifically proved.

The paper describes the theoretical and experimental study of analgesic activity of anticonvulsants (carbamazepine 150 mg / kg, topiramate 300 mg / kg sodium valproate 155 mg / kg gabapentin 100 mg / kg pregabalin and 100 mg / kg under the experimental allergic encephalomyelitis equivalent to background therapy of methylprednisolone. Anticonvulsants considered in this study as a means of adjuvant analgesic therapy, which is especially important in spastic pain in patients with multiple sclerosis.

To evaluate the antinociceptive activity anticonvulsants used method of electrical stimulation of rat tail root. Assessment of pain sensitivity was performed by the reaction vocalizations (central component forming nociceptive response) in the initial state and after 30, 60, 90 and 120 minutes after a single oral administration of research funds.

Found that in intact animals all research facilities able to influence the central component of nociceptive response to model electro stimulation root of the tail. Thus, the maximum analgesic effect was recorded 90 minutes of the experiment after a single intragastric administration of anticonvulsants. Studied tools intensity analgesic activity can be placed in the following order: pregabalin (+ 199,4%) \geq gabapentin (173,4%) \geq sodium valproate (161,2%) \geq topiramate (+ 145,8%) \geq carbamazepine (+ 113,8%).

Experimentally proved that adequate simulation of multiple sclerosis as an autoimmune allergic encephalomyelitis appropriate pre-clinical study regarding aspects of anesthesia in animals.

Thus, the maximum analgesic activity was observed against the background of pregabalin and gabapentin administration, which corresponded to an increase in analgesic activity 4.1 ($r \leq 0,05$) and 3.6 ($r \leq 0,05$) times compared to those of the original state. Also, interesting results are observed against the background of the introduction of sodium valproate and topiramate, analgesic potential for 90 minutes and is 163.8 ($r \leq 0,05$) and 181% ($r \leq 0,05$) respectively compared to the original state.

Consequently, under the experimental allergic encephalomyelitis equivalent single dose of gabapentin and pregabalin registered the largest antinociceptive potential at the central mechanisms of pain response to electrical stimulation on the background of basic therapy methylprednisolone 256% ($r \leq 0,05$) and 305.8% ($r \leq 0,05$) compared to those of the original state.

Thus, depending on the genesis of pain nociceptive response correction against the background of methylprednisolone may recommend the use of vehicles with anticonvulsant activity that exhibit sufficient analgesic potential, namely, gabapentin and pregabalin.

Keywords: pain, multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, anticonvulsants, analgesia.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т.О.

Стаття надійшла 12.05.2015 р.