



О.В. Макаренко, Є.О. Чернов, Т.М. Криворучко

АНТИНОЦИЦЕПТИВНА АКТИВНІСТЬ ІНГІБИТОРА МОНОАМІНОКСИДАЗИ ТИПУ В (СЕЛЕГІЛІНУ) У КОМБІНАЦІЇ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: знеболення, нестероїдні протизапальні засоби, селегілін, паркінсонічний синдром

В роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення можливої знеболюючої активності антипаркінсонічного засобу (селегіліну) у комбінації з нестероїдними протизапальними засобами (диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб, рофікоксиб та парекоксиб). Встановлено, що селегілін та його комбінації з НПЗП здатні впливати на формування центрального (модель електроподразнення кореня хвоста - реакція вокалізації) та периферичного (модель "оцтовокислих корчів") компоненту формування ноцицептивної відповіді у інтактних тварин. Найбільш ефективними знеболюючими властивостями володіють комбінації селегіліну з такими анальгетиками, як рофікоксиб та парекоксиб, що важливо враховувати при больовому синдромі різного генезу.

Відомо, що хвороба Паркінсона (ХП) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної неврології. Це підтверджується не тільки тенденцією до росту захворюваності, але і слідуючим паралельно цьому процесу збільшенням арсеналу нових антипаркінсонічних засобів на фармацевтичному ринку.

Як відомо, у патогенезі ХП провідну роль відіграють порушення нейромедіаторних процесів у екстрапірамідній системі внаслідок прогресуючої дегенерації дофамінергічних нейронів. Тому у лікуванні ХП можливо виділити три основних напрямки: 1) нейропротекторну терапію, метою якої є - призупинення дегенерації нейронів головного мозку; 2) симптоматичну терапію, котра дозволяє зменшити прояв основних симптомів захворювання за рахунок корекції нейрохімічного та нейрофізіологічного дисбалансу у тканинах мозку; 3) фізичну та соціально-психологічну реабілітацію [1, 2].

Особливої уваги заслуговує такий антипаркінсонічний засіб, як селегілін. Відомо, що моноаміноксидаза типу В (МАО - В) сприяє розпаду дофаміну до дегідроксифенілацетату та перекису водню. Останній може брати участь в окислювальному пошкодженні дофамінергічних нейронів. Блокада МАО-В збільшує концентрацію дофаміну у синаптичному просторі та за рахунок гальмування окислювального стресу може виявляти нейропротекторну дію. При монотерапії селегіліном на початкових стадіях хвороби Паркінсона практично не спостерігаються побічні явища та проявляється значний антипаркінсонічний ефект, що дозволяє відстрочити призначення засобів, котрі вміщують леводопу [3]. Проте хворі на паркінсонізм часто скаржаться на біль різного ступеню вираженості, тому важливо враховувати можливі знеболюючі властивості як самого антипаркінсонічного засобу (селегіліну), так і зміни ноцицептивної відповіді при використанні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) за умов терапії селегіліном.

Мета роботи – експериментальна оцінка дослідження центрального та периферичного компонентів в механізмі знеболюючої дії селегіліну (2 мг/кг) у комбінації з найбільш розповсюдженими анальгетиками диклофенаком натрію (10 мг/кг), німесулідом (40 мг/кг), целекоксибом (50 мг/кг), рофікоксибом (1,5 мг/кг), парекоксибом (0,8 мг/кг).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Досліди проведені на 48 білих щурах масою 190 ± 25 г та 48 білих мишах масою $21 \pm 0,5$ г, методом випадкової вибірки розділених на 8 груп (7 дослідних та 1 контрольну) по 6 тварин в кожній, що знаходилися в стандартних умовах віварію ДДМА [4]. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводилися сталеві голчасті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хвилин після перорального введення досліджуваних препаратів та комбінацій за появою голосової реакції (писк, вокал) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1 [5].

Периферичний компонент болу оцінювали на моделі "оцтовокислих корчів" у мишей. Внутрішньоочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота – "корчів", які супроводжуються витяганням задніх кінцівок та вигинанням спини. Корчі викликають 0,6% розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньоочеревинно через 1 годину після перорального введення дослідного препарату та комбінацій [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щодо знеболюючої активності селегіліну (С), нами отримані наступні дані (рис. 1). При внутрішньоочеревинному введенні засобу показники порогу больового реагування вихідного стану практично не відрізнявся від аналогічних показників контролю. Однак на 30 хвилині спостерігався пік знеболюючої активності $+ (70,0\%, p < 0,05)$, який на 60 хвилині експерименту вже зменшився до $+15,65\% (p > 0,05)$ у порівнянні з показниками вихідного стану. Така ж тенденція реєструвалась нами під впливом комбінації С + німесулід: пік знеболюючої активності на 30 хвилині $(+107,40\%, p < 0,05)$ та різкий спад вже на 60 хвилині – $56,33\% (p > 0,05)$ щодо показників вихідного стану.

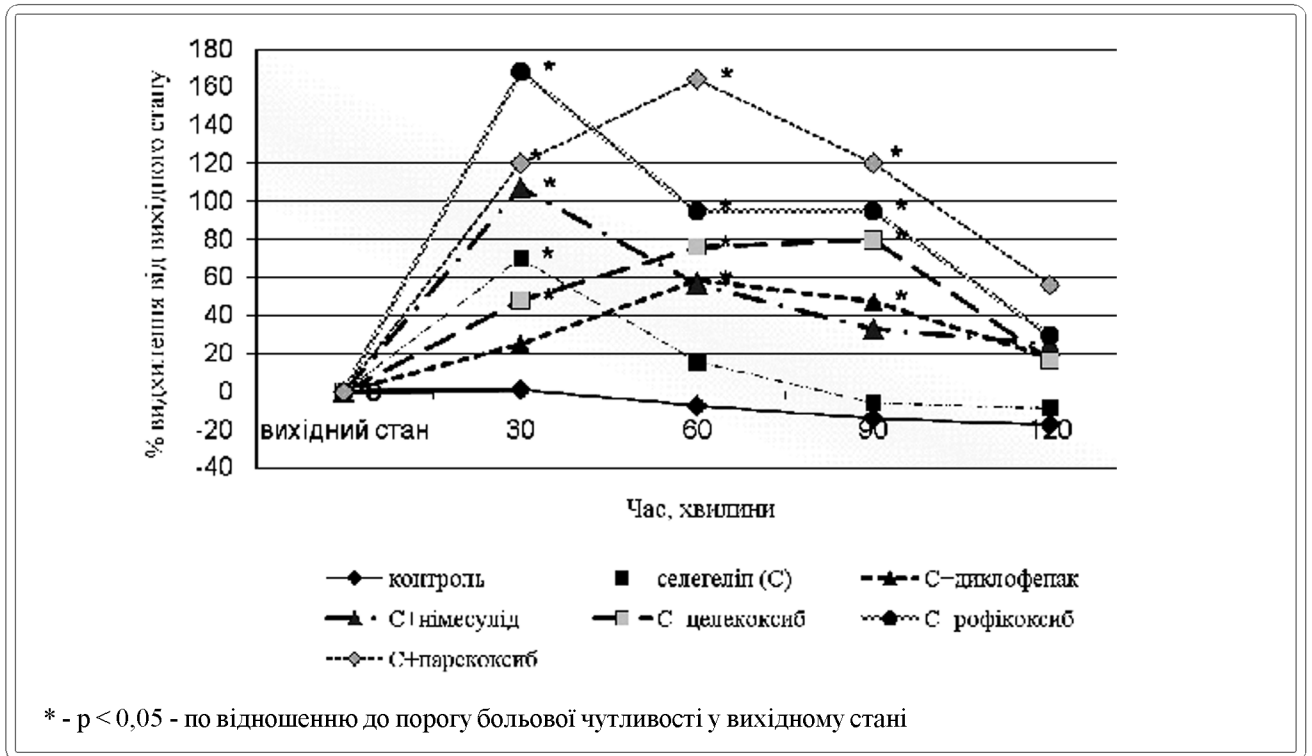


Рис. 1 Динаміка змін порогу больового реагування (центральный компонент болю - реакція вокалізації) при електроподразненні кореня хвоста інтактних щурів під впливом селегеліну у комбінації з НПЗЗ.

Середня вираженість знеболюючої дії спостерігалась під впливом комбінації С + диклофенак та С + целекоксиб з максимальним анальгетичним ефектом на 60 хвилині - 58,40% (p<0,05) та 76,27% (p<0,05) відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану. Слід зазначити, що під впливом комплексу С + парекоксиб тривалість антиноцицептивної дії складала 120 хвилин; при цьому вже з 30 хвилини анальгетичний ефект проявлявся на рівні 120,19% (p<0,05) у порівнянні з показниками вихідного стану. Такі ж показники реєструвалися і на 90 хвилині. Максимальна знеболююча дія відзначалася на 60 хвилині: 164,42% (p<0,05) у порівнянні з показниками вихідного стану та 195,69% (p<0,05) у порівнянні з показниками групи контролю. Цікаві показники зафіксовані під впливом С + рофікоксиб: стрімкий ріст показника больового порогу вже на 30 хвилині (+168,29%, p<0,05) та стабільна знеболююча активність протягом 60-90 хвилини досліджу - 95,12%

(p<0,05) щодо показників вихідного стану.

При вивченні змін анальгетичної дії на моделі "оцтовокислих" корчів нами отримані наступні результати (табл. 1). Найбільш високі показники знеболюючої активності спостерігались під впливом композиції С + парекоксиб: так кількість корчів складала 2,50±0,67, що у порівнянні з показниками групи контролю - 46,66±4,27, що відповідало підвищенню анальгетичної активності на 94,64% (p<0,05). Також значну антиноцицептивну дію проявили комбінації селегеліну з німесулідом (+76,78% (p<0,05)), целекоксибом (+78,93% (p<0,05)) та рофікоксибом (+61,42% (p<0,05)). Під впливом комбінації С + диклофенак кількість корчів знизилась до 19,16±2,12 (p<0,05), що відповідає посиленню знеболюючої дії на 58,93% (p<0,05).

Аналіз отриманих результатів показав, що на моделі електроподразнення кореня хвоста (реакція вокалізація) селегелілі практично не проявляв знеболюючої активності:

Таблиця 1

плив селегеліну у комбінації з НПЗЗ на рівень безбездослідливої дії на моделі "оцтовокислих корчів"

Дослідна комбінація	Доза, мг/кг, вл/мл	Кількість корчів (M±m)	Анальгетична активність, % (відносно групи контролю)
Фіз. розчин 0,9% (контроль)	10 г / 0,1 мл	46,66 ± 4,27	-
Селегелілі (С)	2,0	13,00 ± 1,50	72,13*
С + диклофенак	2,0 : 10,0	19,16 ± 2,12	58,93*
С + німесулід	2,0 : 40,0	10,83 ± 1,01	76,78*
С + целекоксиб	2,0 : 50,0	9,83 ± 1,24	78,93*
С + рофікоксиб	2,0 : 1,5	18,00 ± 1,86	61,42*
С + парекоксиб	2,0 : 0,8	2,50 ± 0,67	94,64*

* - p < 0,05 - по відношенню до групи контролю



максимальний поріг складав $3,91 \pm 0,30$ В ($p < 0,05$), що порівняно з показниками вихідного стану становило 70% антиноцицептивної дії.

На моделі "оцтовокислих корчів" під впливом селегіліну кількість корчів зменшувалось та складала $13,00 \pm 1,50$ ($p < 0,05$), що відповідала 72,13% знеболюючої активності. Тому, очевидно можна можна передбачити потенційні антиноцицептивні властивості селегіліну при болі запального генезу, що може бути врахованими у клінічній практиці лікаря - невролога.

Цікаві результати змін антиноцицептивної відповіді зазначені під впливом селегіліну у комбінації з НПЗЗ. Найбільш перспективною, на наш погляд, є комбінації С + рофікоксиб та С + парекосиб: так, нами відзначений тривалий ефект композицій на моделі формування центрального компонента знеболюючої відповіді та високий показник анальгетичної дії при формуванні периферичного компонента антиноцицептивної відповіді (модель "оцтовокислих корчів").

ВИСНОВКИ

При вивченні потенційних знеболюючих властивостей антипаркінсонічного засобу (селегіліну) та його комбінацій з НПЗЗ встановлено:

1. Селегілін практично не проявляє знеболюючої активності на моделі електроподразнення кореня хвоста у щурі. Однак у комбінації з рофікоксибом та парекоксибом препарат проявляє виражену анальгетичну дію, досягаючи максимуму на 60 хвилині після введення.

2. Селегілін за умов "оцтовокислих" корчів виявляє знеболюючий потенціал, вираженість якого вважається позитивним прогностичним показником при болі запального генезу. Співставима вираженість знеболюючої дії при сумісному використанні селегіліну з парекоксибом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Карабань И.Н., Карабань Н.В., Маньковский Н.Б. Патогенетические аспекты лекарственной терапии и клинического течения болезни Паркинсона // Международный неврологический журнал. - 2006, № 5 (9). - С. 13-18.
2. Карабань И.Н. Рациональная фармакотерапия при болезни Паркинсона. Как оправдать ожидания врача и пациента? // Здоров'я України. - №6/1 (додатковий). - 2007 р. - С. 21-22.
3. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. - М.: Издательство НЬЮДИАМЕД; 2006. 184 с.
4. Научно-практичные рекомендации з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдинова - К., 2002. - 155 с.
5. Макаренко О.В., Мамчур В.Й. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену // Медичні перспективи. - 2005, Том X, № 4. - С. 16-20.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: видавничий дім "Авіцена", 2001. - С.300 - 301.

Надійшла 15.04.2008р.

О.В. Макаренко, Т.Н. Криворучко, Е.А. Чернов

Антиноцицептивная активность ингибитора моноаминоксидазы типа В (селегилина) в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами

В работе проанализировано теоретическое и экспериментальное решение возможной обезболивающей активности антипаркинсонического средства (селегилина) в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (диклофенак натрия, нимесулид, целекоксиб, рофикоксиб и парекоксиб). Установлено, что селегилин и его комбинации с НПВС способны влиять на формирование центрального (модель электрораздражения корня хвоста - реакция вокализации) и периферического (модель "уксуонокислых корчей") компонента формирования ноцицептивного ответа у интактных животных. Наиболее эффективным обезболивающим действием обладают комбинации селегилина с такими анальгетиками, как рофикоксиб и парекоксиб, что важно учитывать при болевом синдроме разного генеза.

Ключевые слова: обезболивание, нестероидные противовоспалительные средства, селегилин, паркинсонический синдром

O.V. Makarenko, Ye.A. Chernov, T.N. Krivorouchko

Analgesic activity of type B monoaminoxidase's inhibitor (Selegiline), combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs

This work contain results of the analysis of theoretical and experimental data about probable activity of antiparkinsonian drug (Selegiline), combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs (Diclofenac sodium, Nimesulide, Celecoxib, Rofecoxib and Parecoxib). We have determined that selegiline and it's combinations with NSAID are able to impact forming of central (modeling of electric irritation of the queue's root - reaction of vocalization) and peripheral (modeling of convulsions, being induced by the acetic acid) components of the painful repose, which intact rats has. The most effective activity belong to combinations of Selegiline with Rofecoxib and Parecoxib. This circumstance has to be considered having deal with pain of uncertain origin.

Key words: analgesia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Selegiline, syndrome of Parkinsonism

Відомості про авторів:

Макаренко О.В., к.мед.н., викладач кафедри фармакології, клінічної фармакології та технології лікарських засобів ДДМА;

Чернов Є.О., клінічний провізор;

Криворучко Т.М., студентка 3-го курсу.

Адреса для листування:

Макаренко Ольга Володимирівна, м. Дніпропетровськ, вул. Комсомольська б. 41/43, кв. 59.

Тел.: 713-55-53, e-mail: makarenko011@rambler.ru