



О.В. Макаренко

ОЦІНКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ ТЕРАПІЇ НПЗП ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРКІНСОНІЗМІ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ БРОМКРИПТИНОМ (ДОСВІД ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: знеболення, нестероїдні протизапальні засоби, бромкриптин, паркінсонічний синдром.

Ключевые слова: обезболивание, нестероидные противовоспалительные средства, бромкриптин, паркинсонический синдром.

В роботі експериментально обґрунтовується доцільність вибору максимально безпечного та ефективного знеболюючого засобу за умов паркінсонічного синдрому на фоні замісної терапії бромкриптином. Показано, що в ряду досліджуваних засобів (диклофенак, німесулід, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб та парекоксиб) у якості анальгетичних засобів, за умов експериментально-клінічних форм (акінетико-ригідної та тремору) паркінсонізму, найбільш раціонально використовувати селективні інгібітори циклооксигенази II типу (ЦОГ-2). При цьому за показниками безумовно-рефлекторної активності, м'язового тону та нейрохімічного балансу процесів в структурах мозку найбільш безпечними та ефективними є композиції бромкриптину з диклофенаком, целекоксибом та парекоксибом.

В работе экспериментально обосновано целесообразность выбора максимально безопасного и эффективного обезболивающего средства в условиях паркинсонического синдрома на фоне заместительной терапии бромкриптином. Показано, что в ряду исследуемых средств (диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, цецекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб) в качестве обезболивающих средств в условиях экспериментально-клинических форм (акинетико-ригидной и тремора) паркинсонизма рациональнее использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы II типа (ЦОГ-2). При этом по показателям безусловно-рефлекторной активности, мышечного тону и нейрохимического баланса процессов в структурах мозга наиболее безопасными и эффективными являются композиции бромкриптина с диклофенаком, цецекоксибом и парекоксибом.

At a Parkinson's syndrome on a background of Bromocriptine substituting therapy it is necessary to have a choice of most safe and effective analgetic preparation at a concomitant pain syndrome. It was set at the analysis of experimental data, that among probed analgetics (Diclofenac-sodium, Nimesulide, Meloxicam, Celecoxibe, Rofecoxibe, Parecoxibe) more expedient to use the selective inhibitors of cyclooxygenase of the II type (COX-2) as acesodynes in the conditions of experimentally-clinical forms of parkinsonism (akinetik and tremor). Also in the conditions of medicinal parkinsonism on the indexes of conduct changes (there is the «opened field test»), myotonus and neurochemical balance of freely-radical processes in the brain structures, most safe and effective are combinations of Bromocriptine with Diclofenac-sodium, Celecoxibe and Parecoxibe.

На сучасному етапі розвитку психіатрії та неврології хвороба Паркінсона (ХП) вважається поліетіологічним захворюванням, яке розвивається внаслідок найрізноманітніших уражень нігровіарних структур головного мозку – дегенеративних, токсичних, інфекційних, травматичних, судинних та ін. Основні порушення при ХП пов'язані з нейродегенеративними процесами у базальних ядрах головного мозку, що проявляється симптомами акінезії, ригідності та тремору [1].

Клінічна картина Паркінсонізму характеризується не тільки розладами рухової системи, а й супроводжується больовими парестезіями, депресією, когнітивними порушеннями тощо [2]. Біль – одна з найчастіших скарг хворих на паркінсонізм. В зв'язку з цим, ми вважали доцільним дослідити фармакологічні властивості найбільш ефективних та безпечних знеболюючих препаратів з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) за умов паркінсонічного синдрому.

Хвороба Паркінсона – це захворювання «24 годин на добу», коли хворий постійно змушений застосовувати засоби антипаркінсонічної терапії [3]. Аналізом та узагальненням загальних напрямків протипаркінсонічної терапії [4], нами встановлено, що серед провідних засобів з цією направленістю дію на початковій стадії ХП найчастіше використовують групу агоністів дофамінових рецепторів, представником яких є – бромкриптин.

Таким чином, **МЕТОЮ** нашої **РОБОТИ** був аналіз результатів власних досліджень щодо знеболюючої активності нестероїдних протизапальних засобів, що призначались сумісно з бромкриптином, за умов експериментального паркінсонізму.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені на 192 білих безпородних щурах масою 280-310 г та 128 білих мишах масою 21-23 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДДМА [5]. Тварин методом випадкової вибірки розділили на 8 дослідних груп (по 8 тварин в кожній групі): I група - контроль; II група - бромкриптин (Б) у дозі 5 мг/кг; III група – Б 5 мг/кг + диклофенак натрію 10 мг/кг; IV група - Б 5 мг/кг + німесулід 40 мг/кг; V група - Б 5 мг/кг + мелоксикам 10,0 мг/кг; VI - група Б 5 мг/кг + целекоксиб 50,0 мг/кг; VII – група Б 5 мг/кг + рофекоксиб 1,5 мг/кг та VIII група Б 5 мг/кг + парекоксиб 0,8 мг/кг. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста щура та на моделі «оцтовокислих» корчів у мишей, викликаних внутрішньочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти [6]. Крім того, реєструвалися показники антипаркінсонічної дії при зміні нейросинаптичної передачі за типом каталепсії та тремору [7], параметри орієнтовно-дослідницької активності в тесті «відкрите поле», показники міорелаксації та зміни вільно-радикального балансу у структурах мозку у тварин з «дофаміною» патологією [8]. Дані експериментальних досліджень оброблялись з використанням комп'ютерної техніки (Intel Pentium IV, програма Excel 2000) з розрахунком середніх та сигмальних відхилень і t- критерію Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результатами першого етапу наших досліджень показана наявність впливу комбінацій бромкриптину з НПЗП на формування центрального та периферичного компоненту ноцицептивної відповіді у інтактних тварин.

Аналізом отриманих нами результатів встановлено, що всі досліджувані комбінації здатні зменшувати кількість корчів, викликаних 0,6% розчином оцтової кислоти. Максимальна знеболююча дія спостерігалась під впливом Б + диклофенак та Б + мелоксикам: в цих групах порівняно з показниками групи контролю кількість корчів зменшувалась у 7,00 разів ($p < 0,05$) та 4,37 рази ($p < 0,05$) відповідно (рис. 1).

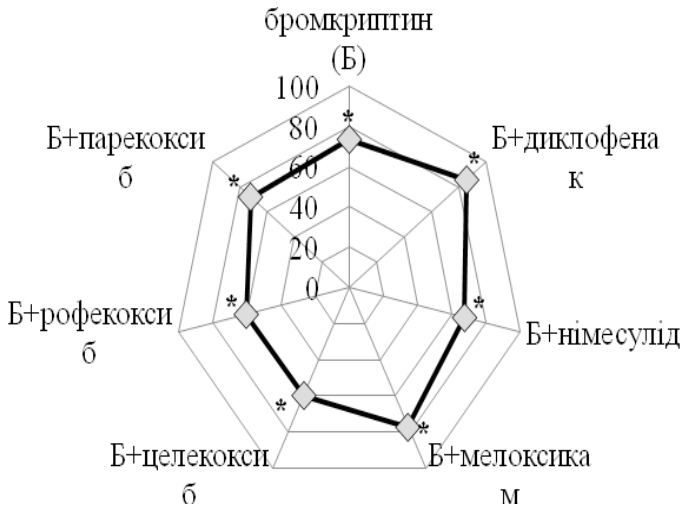


Рис. 1. Анальгетична активність комбінацій бромкриптину з НПЗП на моделі «оцтовокислі» корчі (n=8)
Примітка: * $p < 0,05$ – по відношенню до контролю

Методикою електроподразнення кореня хвоста щурів нами показано, що пік анальгетичної активності для гр. VI та VIII спостерігався на 90 хвилині, що відповідало збільшенню знеболюючого потенціалу на 78,07% ($p < 0,05$) та 95,40% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану (рис. 2).

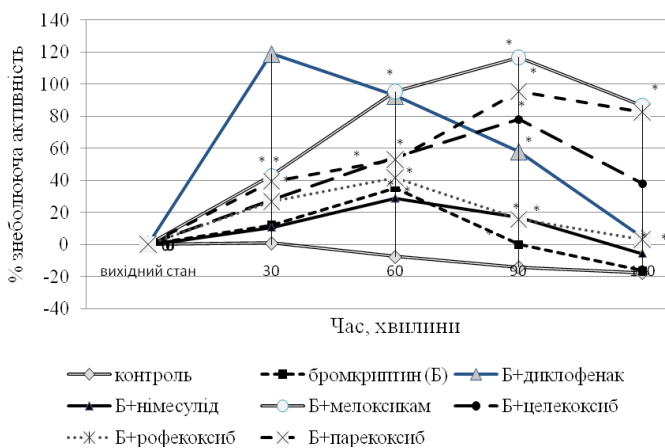


Рис. 2. Динаміка зміни знеболюючого потенціалу при електроподразненні кореня хвоста щурів під впливом комбінацій бромкриптину з НПЗП (n=8)
Примітка: * $p < 0,05$ – по відношенню до показників вихідного стану

Зазначено, що ноцицептивна відповідь на фоні отримання Б + диклофенак реєструвалась на 30 хвилині (+104,92% ($p < 0,05$)) та 60 (+96,77% ($p < 0,05$)) у порівнянні з показниками групи контролю, проте вже на 120 хвилині проявів анальгетичної дії не фіксувалося. Варто зазначити, що для комбінації Б + мелоксикам болеталамуюча дія спостерігалась вже з 30 хвилини експерименту з максимальними показниками на 60, 90 та 120 хвилині: 95,40% ($p < 0,05$), 116,83% ($p < 0,05$) та 86,73% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками вихідного стану.

Заслужують уваги результати, які характеризують ноцицептивну відповідь у лабораторних тварин за умов змін нейросинаптичної передачі по типу каталепсії та тремору. Встановлено, що композиції Б + мелоксикам та Б + рофекоксиб проявили максимальний знеболюючий потенціал з 60 до 90 хвилини експерименту: 139,45%-149,72% ($p < 0,05$) відповідно для гр. V та 131,0% - 125,0% ($p < 0,05$) відповідно для гр. VII по відношенню до показників вихідного стану за умов пригнічення дофамінергічної передачі (рис. 3).

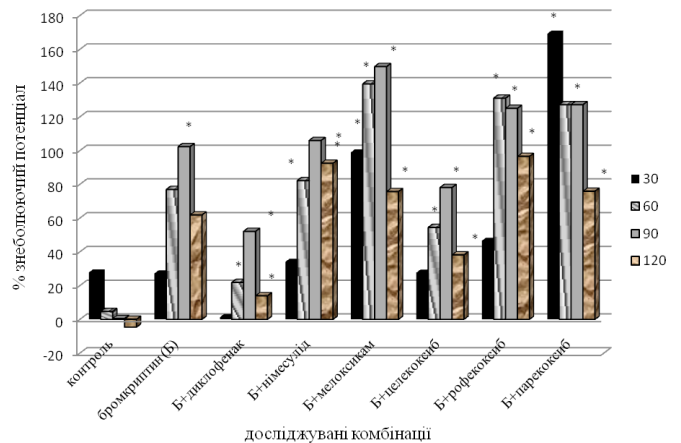


Рис. 3. Динаміка зміни знеболюючого потенціалу при електроподразненні кореня хвоста щурів під впливом дослідних комбінацій за умов пригнічення дофамінергічної передачі (n=8)
Примітка: * $p < 0,05$ – у порівнянні з показниками вихідного стану

Внутрішньошлункове введення комбінації Б + парекоксиб сприяло розвитку максимальної гіпоалгезії на 30 хвилині, що відповідало збільшенню у 1,90 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками групи контролю на цей час експерименту. Також зазначено, що достатній знеболюючий спостерігався на 60 та 90 хвилині: у 2,27 рази ($p < 0,05$) більший у порівнянні з показниками вихідного стану.

Результати змін показників проявів ригідності та стану каталепсії під впливом досліджуваних комбінацій представлені в табл. 1. Так, на фоні отримання Б та Б сумісно з диклофенаком, мелоксикамом, целекоксибом, рофекоксибом та парекоксибом прояви каталепсії через 30 хвилин не реєструвались взагалі, а через 120 хвилин спостерігались у 62,5%-75% тварин цих дослідних груп, причому характеризувались низькою оцінкою (від 1,33 до 2,57 балів при максимально можливих 6 балах).



Таблиця №1

Показники каталептогенного стану під впливом дослідних комбінацій

Дослідні комбінації	Показники	Час, хвилини			
		30 (M±m)	60 (M±m)	90 (M±m)	120 (M±m)
Контроль	% тварин з каталепсією бали	50% 3,0	100% 3,25	100% 5,25	100% 5,5
Бромкриптин (Б)	% тварин з каталепсією бали	-	50% 1,5	62,5% 1,4	62,5% 2,2
Б + диклофенак	% тварин з каталепсією бали	50% 2,25	50% 2,75	62,5% 1,8	75% 1,33
Б + німесулід	% тварин з каталепсією бали	87,5% 3,28	87,5% 4,0	87,5% 3,85	87,5% 2,57
Б + мелоксикам	% тварин з каталепсією бали	-	50% 1,5	62,5% 2,0	62,5% 1,6
Б + цефексид	% тварин з каталепсією бали	-	25% 1,5	75% 1,33	62,5% 1,4
Б + рофексид	% тварин з каталепсією бали	-	25% 2,0	62,5% 2,6	62,5% 2,0
Б + парексид	% тварин з каталепсією бали	-	37,5% 1,0	50% 1,25	62,5% 1,6

Також всі досліджувані комбінації проявили анти-треморну дію. При цьому найменші прояви тремору спостерігалися на фоні отримання Б з мелоксикамом (1,50 бали), цефексидом (1,33 бали) та парексидом (1,50 бали) при максимально можливих 3,0 балах, котрі спостерігались в групі контролю (рис. 4).

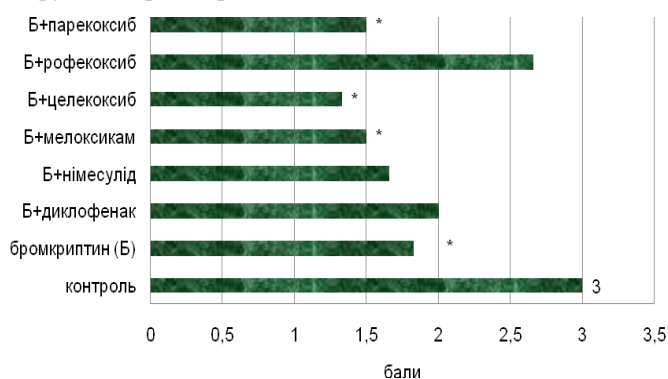


Рис. 4. Оцінка тремору у балах під впливом досліджуваних комбінацій
Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками вихідного стану

Щодо показників анальгетичної дії композицій Б з НПЗП за умов активації ацетилхолінергічної передачі встановлено (табл. 2), що у вихідному стані параметри відповідної реакції у мишей реєструвались в середньому на $15,16 \pm 1,66$ сек., вже з 30 хвилини для гр. III, гр. IV та гр. VII знеболюючий потенціал оцінювався у $160,25\%$ ($p < 0,05$), $180,64\%$ ($p < 0,05$) та $211,26\%$ ($p < 0,05$) відповідно для вказаних досліджуваних композицій у порівнянні з показниками вихідного стану. Показано, що анальгетична активність на фоні отримання Б + мелоксикам, Б + цефексид реєструвалась у 1,95 рази ($p < 0,05$) та 1,67 рази ($p < 0,05$) відповідно вищою у порівнянні з показниками групи контролю на 60 хвилині досліді.

Наступним етапом наших досліджень було встановлення впливу НПЗП на феноменологічні прояви експерименталь-

Таблиця № 2

Зміни показників больового порогу при активації ацетилхолінергічної передачі під впливом сумісного використання бромкриптину та НПЗП

Дослідні комбінації	Доза, мг/кг	Час реагування на термодразнення, сек.			
		вихідний стан (BC)	через 30 хвилин	через 60 хвилин	через 90 хвилин
Контроль		20,30±2,68	38,21±1,56	23,71±2,37	24,10±2,85
Бромкриптин (Б)	5	14,50±1,38	24,66±2,45	19,50±1,94	19,66±1,82
Б+диклофенак натрію	5:10	17,16±2,25	44,66±5,65	41,00±5,24	39,33±5,77
Б+німесулід	5:40	16,33±1,11	45,83±2,30	45,16±2,05	35,16±3,45
Б+мелоксикам	5:10	16,00±1,12	41,16±2,33	46,33±1,85	35,00±1,50
Б+цефексид	5:50	15,16±1,66	26,66±4,93	39,83±6,43	28,00±1,26
Б+рофексид	5:1,5	17,33±1,52	49,33±4,00	23,00±2,62	15,83±1,40
Б+парексид	5:0,8	14,83±2,05	46,16±3,75	32,33±3,22	24,66±1,72

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками вихідного стану

ного паркінсонічного синдрому («дофамінової патології») за умов отримання бромкриптину. Одним з оціночних показників модельованої патології служив м'язовий тонус.

Так, у вихідному стані час, протягом якого шури висіли на спеціальному дроті (кількісний критерій м'язової сили) складав від $5,66 \pm 1,20$ сек (гр. II) до $11,83 \pm 1,72$ сек (гр. VIII). На протязі 20 днів тваринам вводили галоперидол в дозі 0,5 мг/кг; при цьому спостерігалось посилення м'язового тону у середньому на $167,42\%$ ($p < 0,05$). За умов 10 денного отримання дослідних комбінацій встановлено зниження м'язової сили на $76,77\%$ ($p < 0,05$) для гр. Б і Б + диклофенак та на $80,53\%$ ($p < 0,05$) для Б + цефексид у порівнянні з показниками групи контролю (рис. 5).

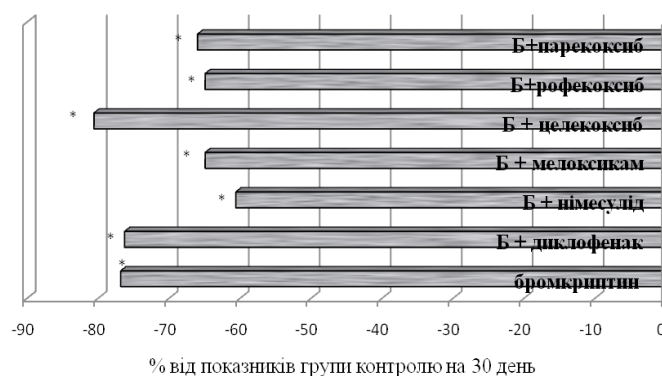


Рис. 5. Зміни показників міорелаксації під впливом дослідних комбінацій

Примітка: * ($p < 0,05$) по відношенню до контролю

В тесті «відкрите поле» на 20 день дослідження (введення галоперидолу в дозі 0,5 мг/кг) спостерігалось загальне зниження рухової активності (кількість перетнутих квадратів) та зменшення кількості стійок і заглядань у нірки. Наприкінці експерименту (30 днів) більш позитивна динаміка спостерігалась на фоні отримання бромкрип-



тину сумісно з диклофенаком натрію, целекоксибом та парекоксибом: показники рухово-емоційної активності реєструвались на рівні вихідного стану.

Відомо, що антиоксидантна система протидіє пошкодуючому ефекту вільних радикалів, які утворюються при нейродегенеративних змінах у центральній нервовій системі, а саме, при паркінсонічному синдромі. Дія ферментів антиоксидантного захисту, насамперед супероксиддисмутазу (СОД) направлена на зниження концентрації оксидантів у тканинах до рівня, який необхідний для забезпечення нормального протікання біохімічних процесів у клітині. Активації процесів перекисного окислення ліпідів призводить до накопичення токсичних продуктів (зокрема, малонового діальдегіду (МДА)), які шкідливо впливають на клітинні мембрани. При аналізі нейрохімічних змін у структурах мозку, а саме, рівня активності СОД та концентрацію МДА за умов «дофамінової патології», нами встановлені наступні зміни (табл. 3).

Таблиця № 3

Нейрохімічні зміни у структурах мозку під впливом бромкриптину у комбінації з НПЗП за умов «дофамінової патології»

Дослідні групи	СОД, акт. умов. од./ мг білка, (M±m)			МДА, нмоль / мг білка, (M±m)		
	кора	стовбур	мозочок	кора	стовбур	мозочок
Контроль (чиста "ДП")	0,261 ±0,099	0,213 ±0,056	0,096 ±0,026	0,748 ±0,096	0,939 ±0,239	0,701 ±0,112
Бромкриптин (Б)	0,548* ±0,070	0,508* ±0,054	0,440* ±0,065	0,638 ±0,097	0,489 ±0,082	0,615 ±0,153
Б + Диклоф. натрія	0,643* ±0,113	0,595* ±0,098	0,499* ±0,089	0,685 ±0,097	1,243 ±0,198	1,374 ±0,157
Б + Німесулід	0,296 ±0,091	0,396 ±0,098	0,277 ±0,082	1,067* ±0,072	1,322 ±0,169	0,820 ±0,129
Б + Мелоксикам	0,242 ±0,021	0,279 ±0,014	0,158 ±0,015	0,986* ±0,032	1,055 ±0,036	0,863 ±0,033
Б +Целекоксиб	0,201 ±0,082	0,250 ±0,097	0,073 ±0,030	1,018* ±0,068	0,803 ±0,048	0,658 ±0,071
Б +Рофекоксиб	0,205 ±0,028	0,224 ±0,061	0,178 ±0,054	0,829 ±0,090	1,245 ±0,103	1,116* ±0,142
Б + Парекоксиб	0,270 ±0,072	0,213 ±0,065	0,478* ±0,099	0,943 ±0,061	0,979 ±0,198	0,477 ±0,071

Примітка: * – $p < 0,05$ – у порівнянні з показниками групи контролю

Показано, що на фоні 10-денного застосування Б та Б + диклофенак у щурів зафіксована висока активність антиоксидантного захисту (показники СОД) у всіх дослідних структурах: у корі збільшення активності складало 109,96% ($p < 0,05$) та 146,36% ($p < 0,05$); в стовбурі 138,49% ($p < 0,05$) та 179,34% ($p < 0,05$); у мозочку 358,33% ($p < 0,05$) та 419,79% ($p < 0,05$) для гр. II та гр. III відповідно у порівнянні з показниками контролю. При аналізі змін концентрації МДА показано, що більш високі показники спостерігалися майже у всіх дослідних групах у порівнянні з показниками

групи контролю: так, в гр. I рівень МДА (в корі, стовбурі, мозочку) складав $0,748 \pm 0,096$ нмоль/мг білка, $0,939 \pm 0,239$ нмоль/мг білка, $0,701 \pm 0,112$ нмоль/мг білка відповідно. Найменший рівень накопичення МДА спостерігався під впливом бромкриптину: зниження складало (для кори, стовбуру, мозочку) 14,70% ($p > 0,05$), 47,92% ($p > 0,05$) та 12,26% ($p > 0,05$) відповідно у порівнянні з показниками контролю. Найбільш безпечними виявилися, на наш погляд, комбінації Б + парекоксиб та Б + диклофенак.

ВИСНОВКИ. Аналізом та узагальненням отриманих результатів встановлено:

1) всі досліджені нами нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак, німесулід, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб та парекоксиб) при сумісному використанні з антипаркінсонічним засобом – бромкриптином зберігають болеталамуючу дію як у інтактних тварин, так і за умов зміни нейросинаптичної передачі, яка відповідає експериментальним моделям паркінсонізму;

2) застосування диклофенаку, мелоксикаму, целекоксibu та парекоксibu на фоні бромкриптину сприяє не тільки збереженню достатнього знеболюючого потенціалу цих засобів, а й зменшенню проявів паркінсонічного синдрому (каталепсії та тремору);

3) за умов «дофамінової патології» більш безпечними є композиції Б з диклофенаком та парекоксибом, що підтверджується показниками нейрохімічних змін (СОД та МДА) вільно-радикального окислення в корі, стовбурі та мозочку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
2. Карабань И.Н. Патогенетические аспекты терапии и клинического течения болезни Паркинсона / И.Н. Карабань, Н.В. Карабань, Н.Б. Маньковский // Международный неврологический журнал. – 2006. - №5. – С. 13-18.
3. Безруков В. Общие принципы патогенетической терапии паркинсонизма / В. Безруков, И. Карабань, Н. Сыкало // Вісник фармакології та фармації. – 2006. - №6. - С. 18-22.
4. Макаренко О.В. Хвороба Паркінсона: основні напрямки фармакотерапії (погляд фармаколога) / О.В. Макаренко // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2008. - №1 (13). – С. 91-96.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдинова – К: «Авіцена», 2002. – 155 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – К.: видавничий дім «Авіцена», 2001. – С.300 – 301.
7. Макаренко О.В. Сучасний погляд на доклінічне вивчення антипаркінсонічних засобів / О.В. Макаренко, В.Й. Мамчур // Ліки. – 2007. - №3-4. – С. 3-11.
8. Морфологические перестройки в коре больших полушарий мозга крыс и особенности поведения животных, вызванные синтетическим ГАМК - производным в условиях «дофаминовой патологии» / Л.М. Герштейн, Е.Л. Доведова, Н.С. Попова и др. / Нейрохимия. – 2001. – Т. 18., №4 - С. 304-309.
9. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич –К.: «Морион», 2001. – 408 с.

Відомості про автора: Макаренко Ольга Володимирівна кандидат медичних наук, викладач кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки Дніпропетровської державної медичної академії (ДДМА)

роб. тел. 8 (056) 713-55-53, e-mail: makarenko011@rambler.ru Д / адреса: м. Дніпропетровськ, вул. Комсомольська б. 41/43, кв. 59; д / т. 745-19-65 моб. тел. 8 097 508 46 87