

Дослідження дії комбінацій анальгетиків із антиконвульсантом при підвищеній судомній готовності мозку

В.І. Опришко, В.Й. Мамчур, Д.С. Носівець, Н.А. Старовойтова
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Біль різного походження – це найбільш частий синдром, який є ознакою основного захворювання та може бути коморбідним з іншими патологічними станами нервової системи, зокрема епілепсією, що ставить питання про фармакодинамічну взаємодію анальгетичних і протиепілептичних засобів. Авторами досліджена взаємодія анальгетичних засобів та антиконвульсанта габапентину з метою виявлення особливостей їх дії на організм і призначення в клінічній практиці. Дія анальгетиків (кеторолак, цефекоксид, парекоксид, бензофуорокаїн) і габапентину вивчалася на 10 кролях масою 2,5-3 кг із хронічно імплантованими в структури головного мозку біполярними електродами. Виявлено, що зниження активності ретикулярної формації та кори великих півкуль під впливом анальгетиків із проконвульсантним компонентом дії в умовах епілептичної активності зменшує депримуєчий вплив ретикулярної формації на структури головного мозку, що може лежати в основі редукції протисудомної дії антиконвульсанта.

Ключові слова: анальгетики, протисудомні засоби, збудливість, внутрішньоцентральні взаємовідносини.

Біль різного походження, по-перше, є найчастішим синдромом, який є ознакою основного захворювання, і, по-друге, цей синдром може бути коморбідним з іншими патологічними станами нервової системи, зокрема – з епілепсією [1, 2]. У цьому випадку виникає питання про фармакодинамічну взаємодію анальгетичних і протиепілептичних засобів [3].

Така постановка проблеми виправдана тим, що, незважаючи на морфологічну відмінність структур мозку, які є мішенями для протисудомних та анальгетичних препаратів, ключову роль відіграють інтрацентральні взаємовідносини між утвореннями мозку [4, 5]. Функціональні зміни цієї взаємодії під впливом анальгетичних і протиепілептичних засобів можуть виявлятися в кінцевому фармакологічному ефекті при поєднаному введенні цих груп нейротропних препаратів.

Певний інтрацентральний зв'язок системи ноци- та антиноцицепції й конвульсантної активності призводить до модифікації больової перцепції й підвищення порогу болю [4, 5, 6], що може відобразитися на фармакологічних властивостях анальгетиків в умовах підвищеної судомної готовності мозку.

Мета роботи – дослідити фармакодинамічну взаємодію анальгетичних засобів та антиконвуль-

санта габапентину (Г) для виявлення особливостей їх призначення.

Матеріали та методи

Фармакологічний аналіз дії знеболюючих засобів в умовах підвищеної судомної готовності мозку передбачував проведення досліджень як на рівні цілого організму, так і з урахуванням функціональної організації структур головного мозку (характер інтрацентральних взаємовідносин мозкових утворень) та їх функціонального стану (збудливість). Дія анальгетиків (кеторолак – 10 мг/кг, цефекоксид – 50 мг/кг, парекоксид – 1 мг/кг, бензофуорокаїн – 10 мг/кг) і протисудомного засобу габапентину (Г) – 100 мг/кг, вивчалася на 10 беспородних кролях обох статей, масою 2,5-3 кг із хронічно імплантованими в структури головного мозку (фронтальна кора – ФК, дорзальний гіпокамп – ДГ, дорзомедіальний мигдалик – ДММ, ретикулярна формація – РФ) біполярними ніхромовими електродами (діаметр 100 мікрон) в скляній ізоляції [7-10]. Уведення електродів проводили в умовах нейролептанальгезії. Вибір мозкових утворень для нейрофізіологічних досліджень був продиктований їхньою участю в організації та реалізації процесів болю та судом [11-13].

Дослідження починались через 3-4 тижні після операції, в умовах вільної поведінки тварин.

Таблиця Вплив комбінацій габапентину з ненаркотичними анальгетиками на рівень збудливості структур головного мозку у кроликів ($M \pm m$)

№ п/п	Умови експерименту	Доза мг/кг, в/м	Збудливість мозкових утворень (мкА) у інтактних тварин				Збудливість мозкових утворень (мкА) у судомних тварин			
			РФ	ФК	ДГ	ДММ	РФ	ФК	ДГ	ДММ
1.	Вихідний стан		80,00	267,50	88,33	182,50	50,00	244,17	65,83	165,83
			6,77	9,71	5,98	10,13	2,74	10,36	3,27	8,70
	Г + Кеторолак	100 + 10	38,33*	152,50*	91,67 8,23	189,17	28,33*	92,50**	79,17**	171,67
			4,41	12,43		10,44	3,80	9,90	4,17	8,33
2.	Вихідний стан		48,33	237,50	78,33	175,00	44,17	217,50	77,50	139,17
			5,18	3,79	4,14	5,00	3,96	3,56	4,76	4,96
	Г + Парацетамол	100 + 300	21,67*	128,33*	80,83	160,00	29,17**	136,67*	52,50**	120,00
			4,11	8,82	8,70	5,16	4,73	4,41	3,82	3,65
3.	Вихідний стан		75,00	261,67	87,50	198,33	49,17	221,67	75,83	161,67
			3,54	10,86	8,33	14,52	5,07	16,12	5,59	7,14
	Г + Парекоксиб	100 + 1	35,83*	132,50*	96,67	220,83	29,17**	140,83*	57,50**	122,50**
			3,96	7,61	8,63	14,74	3,52	18,77	4,96	11,74
4.	Вихідний стан		68,33	257,50	90,83	179,17	55,83	238,33	72,50	164,17
			3,19	10,38	5,88	7,90	3,74	12,90	3,79	6,02
	Г + Бензофуракаїн	100 + 10	35,00*	152,50*	97,50	185,00	35,83*	161,67*	54,17**	138,33**
			5,31	10,13	5,85	8,84	4,99	14,76	3,57	7,80

Примітки: * – $p < 0,05$ – відмінності вірогідні по відношенню до вихідного стану; ** – $p < 0,05$ – різниця вірогідна порівняно з інтактними тваринами; Г – габапентин

судомних дорзальний гіпокамп. А комбінація Г+кеторолак, навпаки, на відміну від габапентину, активувала ДГ та нівелювала пригнічуючу дію РФ на ДГ і викликала підвищення інгібуючої дії ДГ на ФК.

Цікаво, що нейрофізіологічна картина цих комбінацій при підвищеній судомній готовності мозку й в інтактних тварин була схожою. Особливістю було ослаблення пригнічення ретикулярної формації Г+парацетамол і Г+парекоксиб і посилення під впливом Г+парекоксиб гальмування судомних структур мозку ДГ і ДММ у тварин із пароксизмами.

Висновки

1. На тлі підвищеної судомної готовності мозку в умовах застосування анальгетиків і протисудомних засобів спостерігається перебудова внутрішньоцентральних реципроктивних взаємовідносин між утвореннями головного мозку (мигдалик, гіпокамп, ретикулярна формація, неокортекс).
2. Досліджені комбінації анальгетиків з антиконвульсантом відрізняються за впливом на збудливість мозкових утворень. Так комбінація Г+кеторолак, на відміну від габапентину, активувала ДГ і нівелювала пригнічуючу дію РФ на ДГ і викликала підвищення інгібуючої дії ДГ на ФК.
3. Анальгетики, які знижують підвищену судомну готовність мозку, діють як синергісти антиконвульсанта відносно зміни збудливості структур мозку: зменшують активність РФ, ДГ та ДММ і зменшують активуючий вплив РФ на ФК і ДГ.

Список використаної літератури

1. The Indiana Cancer Pain and Depression (INCPAD) trial design of a telecare management intervention for cancer – Related symptoms and baseline characteristics of study participants / K. Kroenke, D. Theobald, K. Norton et al. // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2009. – Vol. 31 (3) – P. 240-253.
2. Pain and depression in gynecology patients / E. L. Po-leshuck, M. J. Bair, K. Kroenke et al. // Psychosomatics. – 2009. – Vol. 50 (3) – P.270-276.
3. Биалер М. Взаимодействие лекарственных препаратов при лечении эпилепсии / М. Биалер // Неврология и психиатрия. – 2005. – № 9. – С. 59-65.
4. Central Poststroke Pain: A Review of Pathophysiology and Treatment / V. Kumar, J. Kalita, G. Kumar et al. // Anesth Analg. – 2009. – Vol. 108. – P. 1645-1657.
5. Schafik N. Anticonvulsant action of celecoxib (alone and in combination with sub-threshold dose of phenytoin) in electroshock induced convulsion / N. Schafik, S. Malchotra, P. Pandhi // Exp Clin Pharmacol. – 2003. – Vol. 25, № 2. – P. 87-90.
6. Celecoxib does not induce convulsions nor does it affect GABAA receptor binding activity in the presence of new quinolones in mice / T. Yoshino, M. Noguchi, H. Okutsu et al. // European J. of pharmacology. – 2005. – Vol. 507, № 1-3. – P. 69-76.
7. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электро-энцефалография / Л.Б. Иванов – М.: АОЗТ «Антидор», 2000. – 256 с.
8. Бородин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутрицентральной регуляции и отношения между ними: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «фармакология» / Ю.С. Бородин. – Л., 1967. – 38 с.
9. Опришко В.І. Антиоксидантна модуляція фармакологічної активності анальгетичних та протисудомних засобів: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «фармакология» / В.І. Опришко. – К., 2010. – 34 с.
10. Ярош А.К. Нейрофармакологический анализ функционирования ЦНС в динамике послеоперационного состояния и экспериментальное обоснование его коррекции: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «фармакология» / А.К. Ярош. – К., 1991. – 34 с.
11. Вальдман А.В. Центральные механизмы боли / А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов. – Л.: Наука, 1976. – 190 с.
12. Крауз В.А. Взаимоотношения между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти / В.А. Крауз // Журнал высш. нервной деятельности. – 1974. – № 1. – С. 33-41.
13. Гусельников В.И. Электрофизиология головного мозга / В.И. Гусельникова. – М.: Высшая школа, 1976. – 420 с.
14. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / О.В. Стефанов. – К.: Авісена, 2002. – 527 с.

Надійшла до редакції 15.02.2015 р.