

© Мовчан О.Д.

УДК: 615.213 : 615.015.4 : 615.015.5

Мовчан О.Д.

ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", відділ нейрофармакології (вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057)

**ФОРМУВАННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДІЇ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ**

**Резюме.** У досліджах на білих мишах встановлено, що на моделях хемоконвульсантних судом (коразол, тіосемікарбазид) спостерігаємо розвиток толерантності до дії фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію та топірамату. Вказаний феномен формується при 7-14-добовому введенні протисудомних препаратів. На моделі електроіндукованих судом (МЕШ) толерантність до дії фенобарбіталу та карбамазепіну реєструється після 21-добового введення препаратів, а до ламотриджину - на 14 добу введення. На хемоконвульсантних моделях судомних станів визначена також можливість формування перехресної толерантності між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топірамом. На моделі МЕШ перехресна толерантність не спостерігається між фенобарбіталом, карбамазепіном та ламотриджином.

**Ключові слова:** толерантність, перехресна толерантність, антиконвульсанти.

**Вступ**

Однією з суттєвих проблем лікування епілепсії є розвиток толерантності до дії протисудомних засобів, важливість якої підкреслюється виділенням в окрему групу так званої "фармакорезистентної епілепсії" [Карлов, 2008; Козловский, 2009; Сойко, 2010]. У зв'язку з цим виникає питання щодо розробки підходів подолання толерантності до антиконвульсантів. У свою чергу вирішення цієї проблеми можливе лише на теоретичній основі встановлення закономірностей формування та механізмів розвитку толерантності до різноманітних протисудомних препаратів.

Метою даної роботи було визначення умов та особливостей формування толерантності до протисудомної дії фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію, топірамату та ламотриджину. Як відомо, саме зазначені препарати найбільш широко застосовуються для лікування епілепсії.

**Матеріали та методи**

Досліди проведені на нелінійних білих мишах обох статей масою 19-24 г, які були отримані з віварію Інституту фармакології та токсикології. Тварини знаходилися у стандартних кліматичних умовах віварію з вільним доступом до їжі та питної води. Всі маніпуляції при проведенні досліду відповідали умовам комісії з біоетики Інституту [Кожем'якін, 2002].

Досліджувані антиконвульсанти вводилися внутрішньоочеревинно в умовно-терапевтичних протисудомних дозах: фенобарбітал, 20 мг/кг, карбамазепін, 125 мг/кг, вальпроат натрію, 155 мг/кг, топірамаат, 300 мг/кг, ламотриджин, 30 мг/кг [Гацура, 1974; Macdonald, Meldrum, 1995].

Експериментальні судомні стани моделювалися за допомогою в/о введення хемоконвульсантів (коразол, 100 мг/кг, тіосемікарбазид 20 мг/кг) та максимального електрошоку (МЕШ). При цьому реєструвалась кількість тварин з наявністю клоніко-тонічних судом і летальністю. Антиконвульсанти вводили за 1 год. до коразолу або МЕШ та одночасно у разі тіосемікарбазиду. Протисудомна активність препаратів оцінювалась за попередженням розвитку клоніко-тонічних судом та летальності.

Толерантність до дії протисудомних препаратів формувалася шляхом щоденного (1 раз на добу) їх введення до того періоду (доби введення), коли протисудомна активність лікарського засобу вже не проявлялася.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програмного пакету "StatSoft Statistica 6.0" із використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними відмінностями вважались при  $p \leq 0,05$  [Лапач и др., 2002].

**Результати. Обговорення**

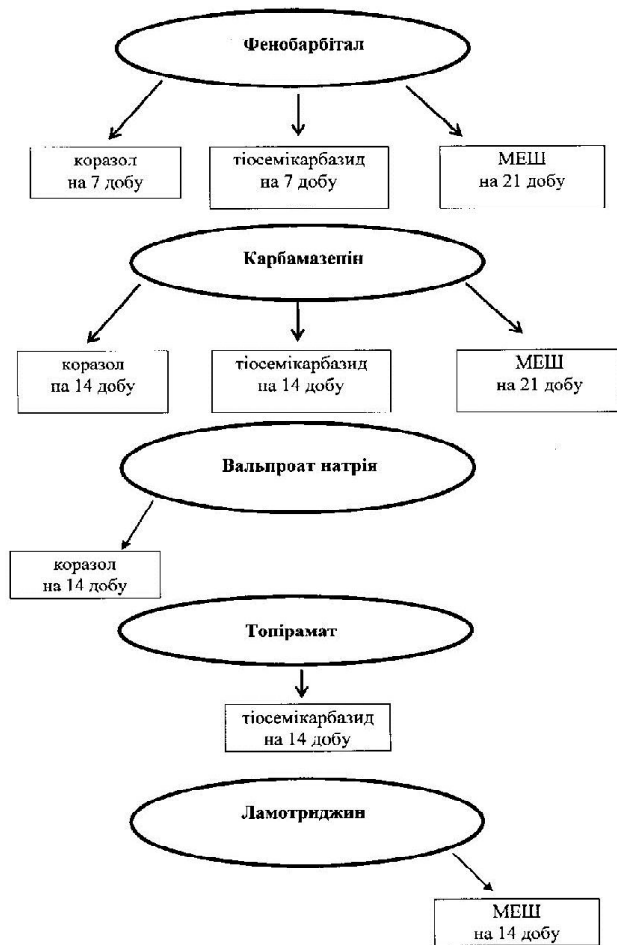
Встановлено, що при тривалому введенні протисудомних препаратів формується толерантність до їх протисудомної дії. При цьому були виявлені суттєві закономірності та відмінності розвитку толерантності, які залежали від конкретного препарату та експериментальних моделей судомних станів.

Феномен толерантності найшвидше формувався з використанням хемоконвульсантних моделей (коразол, тіосемікарбазид) і спостерігався при 7и-добовому введенні фенобарбіталу та 14и-денному введенні карбамазепіну, вальпроату натрію і топірамату (рис. 1). Повільніше толерантність реєструвалась в методиці МЕШ. Для цього фенобарбітал і карбамазепін потрібно було вводити протягом 21 доби, а ламотриджин - 14 дб (рис. 1).

При екстраполяції експериментальних даних на людину, хемоконвульсантні судомні стани асоціюються з малими клінічними формами епілепсії, а електроіндуковані судомні - з grand mal. Виходячи з цього положення та враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що при лікуванні антиконвульсантами petit mal терапевтична резистентність формується швидше, ніж при лікуванні grand mal.

У клінічній епілептології з метою подолання терапевтичної резистентності зазвичай один антиконвульсант змінюється на інший. Але при цьому не приділяється увага можливості формування перехресної толерантності між препаратами однієї фармакотерапевтичної групи.

Результати дослідів у цьому напрямку наведені в таблиці 1.



**Рис. 1.** Розвиток толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів.

**Примітка:** у прямокутниках вказані експериментальні моделі судомних станів та строки розвитку толерантності.

Встановлено, що на моделях хемоконвульсантних судом (коразол, тіосемікарбазид) спостерігалися пряма та зворотна перехресна толерантність між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топіраматом. В той же час у моделі МЕШ не виявлений розвиток перехресної толерантності насамперед між фенобарбіталом, карбамазепіном та ламотриджинном (табл. 1).

Отже, можна прогнозувати, що заміна антиконвульсантів один на інший при лікуванні фармакорезистент-

**Список літератури**

Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ /Гацура В.В. - М.: Медицина, 1974. - 142 с.  
 Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии /В.А.- Карлов //Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - №10. - С. 75-80.  
 Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /[Кожем'якин Ю.М., Хро-

мов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А.]. - Київ, 2002. - 155 с.  
 Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии - проблема патофизиологии или фармакологии? / В.Л.Козловский //Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - №1. - С. 85-89.  
 Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе /Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. - К.: Морион, 2002. - 640 с.

Сойко В.В. Проблема фармакорезистентности в комплексной терапии эпилепсии /В.В.Сойко, А.И.Мирошниченко //Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - Т.14, №4(53). - С. 36-38.  
 Macdonald R.L. Principles of antiepileptic drug action /R.L.Macdonald, B.S.Meldrum //Antiepileptic drugs; Ed. R.H. Levy, R.H.Mattson, B.S.Meldrum. - N.Y.: Raven Press, Ltd, 1995. - P. 61-77.

**Таблиця 1.** Перехресна толерантність між протисудомними препаратами.

Тварини, толерантні до дії:	Експериментальні моделі судомних станів	Перехресна толерантність до дії:	Наявність "+", відсутність "-"; перехресної толерантності
Фенобарбітала	Коразол	Вальпроата натрія	+
	Коразол	Карбамазепіна	+
	Тіосемікарбазид	Топірамата	+
	МЕШ	Ламотриджина	-
МЕШ	Карбамазепіна	-	-
	Коразол	Фенобарбітала	+
Карбамазепіна	Коразол	Вальпроата натрія	+
	Тіосемікарбазид	Топірамата	+
	Коразол	Карбамазепіна	+
Вальпроата натрія	Коразол	Топірамата	+
	Тіосемікарбазид	Фенобарбітала	+
	Коразол	Карбамазепіна	+
Топірамата	Коразол	Фенобарбітала	+
	Тіосемікарбазид	Вальпроата натрія	+
	Коразол	Карбамазепіна	+

тних малих форм епілепсії не призведе до очікуваного терапевтичного ефекту, тоді як у цих же умовах при лікуванні grand mal можна досягти терапевтичного успіху при заміні фенобарбіталу на карбамазепін чи ламотриджин.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Довготривале введення антиконвульсантів (фенобарбітал, карбамазепін, вальпроат натрію, ламотриджин, топірамат) призводить до розвитку толерантності до їх протисудомної дії.

2. Спостерігається формування перехресної толерантності між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топіраматом з використанням хемоконвульсантних моделей судомних станів. На моделі електроіндукованих судом не реєструється перехресна толерантність між фенобарбіталом, карбамазепіном та ламотриджинном.

Подальше дослідження даної проблеми по визначенню фармакодинамічних та фармакокінетичних механізмів розвитку толерантності до дії протисудомних засобів буде сприяти раціональному застосуванню антиконвульсантів у лікуванні фармакорезистентної епілепсії.

**Мовчан Е.Д.**

**ФОРМИРОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ДЕЙСТВИЮ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ**

**Резюме.** В опытах на белых мышах установлено, что на моделях хемоконвульсантных судорог (коразол, тиосемикарбазид) наблюдаем развитие толерантности к действию фенобарбитала, карбамазепина, вальпроата натрия и топирамата. Указанный феномен формируется при 7-14-суточном введении противосудорожных препаратов. На модели электроиндуцированных судорог (МЭШ) толерантность к действию фенобарбитала и карбамазепина регистрируется после 21-суточного введения препаратов, а ламотриджина - на 14 сутки введения. На хемоконвульсантных моделях судорожных состояний определена также возможность формирования перекрестной толерантности между фенобарбиталом, карбамазепином, вальпроатом натрия и топираматом. На модели МЭШ перекрестная толерантность не наблюдается между фенобарбиталом, карбамазепином и ламотриджином.

**Ключевые слова:** толерантность, перекрестная толерантность, антиконвульсанты.

**Movchan E.D.**

**THE FORMATION OF TOLERANCE TO THE ACTION OF ANTICONVULSANTS**

**Summary.** There was found out that the development of tolerance to the action of phenobarbitale, carbamazepine, valproate sodium and topiramate is observed on chemoconvulsive models (corazol, thiosemicarbazide) in experiments on white mice. Specified phenomenon formed at 7-14-day-administered anticonvulsants. Tolerance to the action of phenobarbitale and carbamazepine registered after 21-day administration and to lamotrigine - 14 day administration on the model of electro-induced seizures (maximal electroshock model). There was defined as well the possibility of forming cross-tolerance between phenobarbitale, carbamazepine, valproate sodium and topiramate on hemoconvulsive models of convulsive states. Cross-tolerance is not observed between phenobarbital, carbamazepine and lamotrigine on maximal electroshock model.

**Key words:** tolerance, cross-tolerance, anticonvulsants.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2013 р.

Мовчан Олена Дмитрівна - мол. наук. співроб. відділу нейрофармакології, ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"; (044) 4569227; elenapharm2012@mail.ua.

© Браверман Б.Л.

**УДК:** 616.831-005.1:547.756

**Браверман Л.Б.**

Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені акад. О.І. Ющенка (вул. Пирогова, 109, м. Вінниця, Україна, 21005)

**ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРРОЛО-2-ОКСІНДОЛУ (СПОЛУКА R-86) В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОРАГІЇ**

**Резюме.** У досліджах на щурах із внутрішньомозковим крововиливом тяжкого ступеня, який моделювали шляхом введення у внутрішню капсулу головного мозку автокрові (30 мкл/100 г) встановлено, що похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) в умовно терапевтичній дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково так само, як мексидолу (100 мг/кг) і цитиколіну (250 мг/кг) при їх внутрішньоочеревинному та німодипіну (30 мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні, притаманна церебропротекторна дія. Цей ефект виявляється зниженням показника летальності у критичний період геморагічного інсульту. За величиною та тривалістю захисного впливу на головний мозок сполука R-86 в умовно терапевтичній дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково перевищує референс-препарат пірацетам. За ефективністю 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндол не поступається мексидолу, цитиколіну та німодипіну. При цьому, на моделі геморагічного інсульту активність сполуки R-86 в умовно терапевтичній дозі відповідно у 10 та 25 разів вища, ніж у мексидолу (100 мг/кг в/о) та цитиколіну (250 мг/кг в/о).

**Ключові слова:** похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, геморагічний інсульт, церебропротекція.

**Вступ**

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є важливою медико-соціальною проблемою. Вони складають суттєву частку в структурі захворюваності та смертності населення і призводять до зростання показників первинної інвалідності [Зозуля, Зозуля, 2011; Choi et al., 2012]. За гостротою розвитку, перебігом та наслідками порушень мозкового кровообігу найбільш тяжким є геморагічний інсульт (ГІ) [Никонов и др., 2012; Duncan, Bruce, 2011]. Серед загальної кількості випадків ГІ частка пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом (ВМК) становить 17%. Причому, близько 30-35% поми-

рають у перші 30 днів та половина цієї частини хворих - у перші дві доби [Олійник, 2010].

Сьогодні існують певні труднощі у ранній діагностиці ВМК (зокрема у забезпеченні своєчасної нейровізуалізації). Ще більші проблеми виникають після верифікації діагнозу і вибору подальшої тактики лікування. Одним із можливих варіантів ведення таких хворих є якомога раннє оперативне втручання. Однак, існує цілий ряд обмежень для хірургічного видалення гематом. Зокрема не вважається за доцільне проведення оперативного втручання у хворих, які перебувають у