

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 phenobarbital, 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 phenobarbital 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 phenobarbital, 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 внутрішньочеревинному 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

коматозному стані та пацієнтів із малими гематомами без порушень свідомості [Оржешковський, 2010]. Поряд з цим, до тепер специфічних методів фармакотерапії ВМК не існує. Саме тому перспективною є розробка нових препаратів, що володіють доведеною нейропротективною активністю.

Відсутність еталонного церебропротекторного засобу (з позицій доказової медицини, в певній мірі, до цієї категорії можна було б віднести церебралізін та цитиколін), захисні властивості якого б виразно виявлялись як в умовах ішемічного, так і ГІ не дає змогу проводити недиференційовану терапію інсульту в перші години після розвитку судинно-мозкової катастрофи [ESO, 2008; Guekht et al., 2012; Heiss et al., 2012].

У цьому аспекті нашу увагу привернули похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, котрі за структурою молекули є біоізостерними рослинним алкалоїдам 3,3'-спіро-піролідін-2-оксіндолу ряду та мають високий потенціал фармакологічної активності. Крім того, раніше серед деяких нових речовин ряду спіро-пірано-2-оксіндолу, які були синтезовані під керівництвом к. фарм. н., старшого наукового співробітника Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України - Редькіна Р.Г., нами вже було знайдено сполуки з вираженими антигіпоксантичними властивостями. Зокрема, превентивне введення щурів одного із оригінальних похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86, сприяло вірогідному збільшенню стійкості тварин на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, що свідчить про наявність у цієї речовини антигіпоксичної активності [Багаурі та ін., 2013]. Зважаючи на цей факт, а також на те, що гіпоксія є одним із провідних механізмів ушкодження головного мозку у хворих із ГПМК є всі підстави сподіватись на можливу ефективність сполуки R-86 в умовах модельної церебральної ішемії.

Мета даної роботи - оцінити церебропротекторні властивості похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) за динамікою летальності в умовах важкого геморагічного інсульту.

Матеріали та методи

Нейропротективну дію похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) вивчали на моделі ВМК важкого ступеня під пропופоловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о)) шляхом введення у внутрішню капсулу головного мозку (стереотаксичні координати проєкції: Н=7,0 мм, L=3,0 мм, А=1,5 мм від брегми) автокрові (30 мкл/100 г) [Ярош та ін., 2005]. Обрана модель дозволяє відтворити клінічну картину ішемічного інсульту і є адекватною для клінічного вивчення потенційних нейропротекторних речовин.

В якості препаратів порівняння використовували такі препарати: мексидол ("Мексидол", НВК Фармасофт, Росія), 100 мг/кг; цитиколін ("Сомазін" Ferrer Snternational, S.A., Іспанія), пірацетам ("Пірацетам" Дарниця, Україна), 400 мг/кг та німодипін ("Німотоп", Bayaer,

Німеччина). Згідно останніх клінічних настанов стосовно лікування хворих з ГПМК, схвалених Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 602 від 03.08.2012), всі ці препарати дозволено включати до схем інтенсивної терапії хворих з ГПМК у якості нейропротекторів. Їх застосовували в рекомендованих для доклінічних досліджень дозах [Ходаківський та ін., 2010; Чекман і др., 2010].

Сполуку R-86 та референс-препарати застосовували одноразово за 1 год., до моделювання патологічного стану. Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу вводили в умовно-ефективних дозах 5 та 10 мг/кг внутрішньощлунково (в/ш). Кожна з цих доз, згідно попередньо отриманих нами даних забезпечує максимальну антигіпоксичну активність сполуки R-86 надвох різних моделях гіпоксії. Також ефективність сполуки R-86 дослідили в дозі 15 мг/кг в/ш. Мексидол, цитиколін та пірацетам вводили внутрішньоочеревинно (в/о), а німодипін - в/ш.

Група контрольної патології (ГІ + 0,9% розчин NaCl) отримувала фізіологічний розчин із розрахунку 2 мл/кг в/о. Псевдооперованих щурів піддавали всім втручанням (наркоз, трепанація черепа) за виключенням введення аутокрові, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту.

Статистичну значущість відмінностей оцінювали за кутовим перетворенням Фішера.

Результати. Обговорення

Проведене дослідження показало, що модельна інтрацеребральна геморагія важкого ступеня супроводжується прогресуючим зростанням показника летальності щурів. Отримані результати цілком співпадають із даними, що були отримані іншими дослідниками при вивченні впливу різних об'ємів інтрацеребрально введеної автокрові на перебіг ГІ у щурів [Ярош, 2005]. Половина щурів з ВМК загинула через 36 год. після моделювання інсульту, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. На 5-ту добу спостереження смертність тварин сягала 100% (табл. 1).

Як видно із результатів, наведених у таблиці, в умовах модельного ВМК похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) так само, як і мексидол (100 мг/кг в/о), цитиколін (250 мг/кг в/о) та німодипін (30 мг/кг в/ш) виявляють церебропротекторну активність, на що вказувало зниження на тлі їх превентивного введення показника летальності щурів відносно тварин контрольної патології.

Однак, за величиною захисного впливу на ішемізований головний мозок в умовах важкого ГІ вони мали певні якісні відмінності. Найбільш потужні нейропротекторні властивості продемонструвала сполука сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/о. Так, на 24-ту год. спостереження летальність становила 20 % проти 50% у контролі, а у критичний період експерименту (36 год.), її профілактичне введення сприяло вірогідному зменшенню смер-

Таблиця 1. Вплив превентивного сполуки R-86, мексидолу, пірацетаму, цитиколіну та німодипіну на динаміку летальності щурів з модельною інтрацеребральною геморагією тяжкого ступеня (n=10).

Термін, год.	24	36	48	72	96	120
Умови досліджу						
Псевдооперовані тварини	0	0	0	0	0	0
Контрольна патологія (ГІ + NaCl, 2 мл/кг в/о)	20	50	60	70	80	100
ГІ+R-86 (5 мг · кг в/ш)	20	30#	40	40*#	70	90
ГІ+R-86 (10 мг · кг в/ш)	0	20*#	30*#	40*#	50*	70*
ГІ+R-86 (15 мг · кг в/ш)	20	40	40	40*#	60	90
ГІ+мексидол (100 мг · кг в/о)	10	20*#	30*#	50	70	80
ГІ+пірацетам (400 мг · кг в/о)	20	60	60	70	70	100
ГІ+цитиколін (400 мг · кг в/о)	0	20*#	30*#	40*#	50*	80
ГІ+німодипін (30 мг/кг в/ш)	0	10*#	10*#	30*#	40*#	60*#

Примітки: ГІ - геморагічний інсульт; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньочеревина; * - $p \leq 0,05$ щодо контрольної патології; # - $p \leq 0,05$ щодо пірацетаму (400 мг/кг в/о).

тності щурів з ГІ відносно контролю у 2,5 разу. Превентивне застосування сполуки R-86 (10 мг/кг в/ш) забезпечило зменшення летальності щурів протягом 5-ти діб з моменту відтворення патології відносно групи контрольної патології на 30 % ($p \leq 0,05$). При цьому, впродовж усього експерименту за ефективністю похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу у зазначеній дозі не поступався мексидолу, цитиколіну та німодипіну, вірогідно перевершуючи пірацетам (400 мг/кг в/о).

Превентивне застосування сполуки R-86 в дозах 5 та 10 мг/кг в/ш не призвело до підвищення її захисного впливу на ішемізований головний мозок в умовах експериментального геморагічного інсульту.

Досить низька ефективність пірацетаму в цих умовах цілком узгоджується з неоднозначними клінічними результатами стосовно його раннього призначення при ГПМК. Згідно одних даних, пірацетам необхідно призначати для лікування інсульту як в неострому (у тому числі при комі), так і у відновлюваному періоді. Причому, рекомендована початкова доза має складати 9-12 г/добу, підтримувальна - 4,8- 2,4 г/добу. Однак, така позиція є дискусійною, оскільки коматозний стан незалежно від глибини церебральної недостатності є протипоказанням для призначення будь-яких лікарських засобів, що володіють стимулюючою дією (наприклад, ноотропів), оскільки вони викликають розгальмовування підкіркових структур, викликають психомоторне збуд-

ження чи судоми, ще більше пригнічуючи кору. Більш того, в літературі наведені дані, які вказують на те, що пірацетам здатен посилювати нейродеструкцію, спричиняючи загибель нейронів переважно за типом некрозу, що, сприяє, збільшенню вогнища ішемії [Шведський та ін., 2011].

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження оцінки церебропротекторної дії похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу на моделі тяжкого внутрішньочеребрального крововиливу, можна зробити висновок, що, йому в діапазоні доз 5-15 мг/кг в/ш притаманний захисний вплив при ГІ. Найбільша нейропротекторна активність сполуки R-86 була виявлена у дозі 5 мг/кг в/ш, і її в умовах даного патологічного стану можна вважати умовно терапевтичною. Причому за спроможністю знижувати показник летальності щурів з ГПМК сполука R-86 не поступалась мексидолу (100 мг/кг в/о), цитиколіну (250 мг/кг в/о) та німодипіну (30 мг/кг в/ш), переважаючи пірацетам (400 мг/кг в/о). Варто зазначити, що при майже однаковій ефективності в умовах ГПМК активність похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в умовно терапевтичній дозі 10 мг/кг відповідно у 10 та 25 разів вища, ніж у мексидолу (100 мг/кг в/о) та цитиколіну (250мг/кг в/о).

Отже, можна зробити висновок, що, похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) представляє інтерес для поглибленого дослідження його церебропротекторної дії в умовах геморагічного інсульту.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) притаманна церебропротекторна активність в умовах інтрацеребральної геморагії. В найбільшій мірі, ця дія проявилась в умовно терапевтичній дозі 10 мг/кг в/ш.

2. Профілактичне однократне введення щурам за 1 год. до моделювання ВМК сполука R-86 подібно до мексидолу (100 мг/кг), цитиколіну (250 мг/кг в/о) та німодипіну (30 мг/кг в/ш) вірогідно знижує показник летальності тварин, як в критичний період експерименту (36 год.), так і протягом усього терміну спостереження.

3. За величиною церебропротекторного ефекту в умовах ВЧК в умовно ефективній дозі сполука R-86 (10 мг/кг в/ш) не поступалась мексидолу (100 мг/кг в/о), цитиколіну (250 мг/кг в/о) та німодипіну (30 мг/кг в/ш), перевершуючи пірацетам (400 мг/кг в/о).

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) представляє інтерес для поглибленого подальшого дослідження його церебропротекторної дії в умовах інтрацеребральної геморагії на предмет створення на його основі вітчизняного нейропротектора для інтенсивної терапії геморагічного інсульту.

Список літератури

- Багаурі О. В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу / О.В.Багаурі, Р.Г.Редькін, О.А.Хода-ківський //Вісник фармації. - 2013. - №2(74). - С. 63-65.

- Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. рекоменд. / [И.С.Чекман, Ю.И.Губский, И.Ф.Беленичев и др.]. - Киев, 2010. - 81 с.
- Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С.Зозуля, А.І.Зозуля //Український медичний часопис. - 2011. - №5. - С. 38-41.
- Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. [Т. 4]. - 2-е изд., испр. и доп.; под ред. В.В.Никонова, А.Э.Феськова, Б.С.Федака. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. - 512 с.
- Олійник І.В. Стан та перспективи вирішення проблем мозкових інсультів, їх соціально-медичних наслідків / І.В.Олійник //Вісник морфології. - 2010. - №16(3). - С. 734-738.
- Оржешковський В.В. Геморагічний інсульт /В.В.Оржешковський //Мистецтво лікування. - 2010. - №4. - С. 44-48.
- Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008) Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO //Практична ангіологія. - 2008. - №4. - С. 9-23.
- Скринінг церебропротекторного ефекту серед нових похідних адамантану в умовах експериментальної ішемії головного мозку /О.А.Ходаківський, Г.І.Степанюк, Ю.В.Короткий [та ін.] //Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2010. - №3(16). - С. 8-11.
- Шведський В.В. Сучасна церебропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу при цукровому діабеті та шляхи її оптимізації / В.В.Шведський, С.Ю.Штриголь, О.А.Ходаківський //Клінічна фармація. - 2011. - Т.15, №2. - С.7-12.
- Ярош О.К. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О.К.Ярош, С.В.Кириченко, С.П.Халімончик [та ін.] //Кровообіг та гемостаз. - 2005. - №1. - С. 77-81.
- Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial /B.Guekht, H.Moessler., Ph.H.Novak [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. - 2012. - №4, Vol.20 - P. 310-318.
- Cerebrolysin acute stroke treatment in asia (CASTA) investigators /W. D. Heiss, M. Brainin, N. M. Bornstein [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. - 2012. - №43, Vol.3 - P. 630-636.
- Differentiating between hemorrhagic infarct and parenchymal intracerebral hemorrhage /P.M.C.Choi, J.V.Ly, V.Srikanth [et al.] //Radiology research and practice. - 2012. - №10. - P. 10-21.
- Duncan J. Management of hemorrhagic stroke: a focused review of current guidelines /J.Duncan, L.Bruce // Emergency medicine. - 2011. - №43(12). - P. 6-14.

Браверман Л.Б.

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО 3,2'-СПИРО-ПИРРОЛО-2-ОКСИНДОЛА (СОЕДИНЕНИЕ R-86) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОМРАГИИ

Резюме. В опытах на крысах с модельным внутримозговым кровоизлиянием тяжелой степени, который воспроизводили путем введения во внутреннюю капсулу головного мозга аутокрови (30 мкл/100 г) установлено, что производному 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола (соединение R-86) в условно терапевтической дозе 10 мг/кг внутримышечно подобно, мексидолу (100 мг/кг) и цитиколину (250 мг/кг) при внутрибрюшном и нимодипину (30 мг/кг) при внутримышечном введении присуще церебропротекторное действие. Этот эффект проявляется снижением показателя летальности в критический период геморрагического инсульта. По величине и продолжительности защитного действия на головной мозг производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола в условно терапевтической дозе 10 мг/кг превосходит референс-препарат пирacetam. При этом, на модели геморрагического инсульта активность соединения R-86 в условно терапевтической дозе соответственно в 10 и 25 раз выше чем у мексидола (100 мг/кг) и цитиколина (250 мг/кг).

Ключевые слова: производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола, геморрагический инсульт, церебропротекция.

Braverman L.B.

CEREBROPROTECTIVE FEATURES OF DERIVATIVE 3,2'- SPIRO-PYRRHOL-2-OXINDOLE (COMPOUND R-86) IN THE COURSE OF EXPERIMENTAL INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Summary. The investigations have been held on male rats of Vistar breed. The extreme intracerebral hemorrhage has been simulated with autoblood (30 microliter/100g) introduced into the brain internal capsule. It has been found that intragastric introduction of derivative 3,2'- spiro-pyrrhol-2-oxindole (compound R-86), in conditionally therapeutic dose 10 mg/kg as well as intraperitoneal introduction of mexidolum (100 mg/kg) and citicoline (250 mg/kg) and intragastric introduction of nimodipine (30 mg/kg) have cerebro-protective action. This effect defines by the reduction of the level of mortality during the acute period of hemorrhagic insult. As for its cerebro-protective activity rate and duration of protective influence on brain the compound R-86 in conditionally therapeutic dose 10 mg/kg intragastric introduced has been better than reference drug Piracetam. As for its effectiveness 3,2'- spiro-pyrrhol-2-oxindole has been not worse than mexidolum, citicoline and nimodipine. In addition, as for the model of hemorrhagic insult the effectiveness of compound R-86 in conditionally therapeutic dose has been 10 and 25 times more than mexidolum (100 mg/kg, intraperitoneal introduction) and citicoline (250 mg/kg, intraperitoneal introduction) correspondingly.

Key words: derivative 3,2'-spiro-pyrrhol-2-oxindole, hemorrhagic insult, cerebroprotection.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2013 р.

Браверман Леонід Борисович - лікар-психіатр міського диспансерного відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенко; (097) 9443943; leonidbraverman@gmail.com.