

ЗМІНИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КОМБІНАЦІЙ АНАЛГЕТИКІВ З МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на тему «Системна фармакологія неопіоїдних аналгетиків та засоби медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (№ державної реєстрації 0114U000935).

Вступ

Біль — незмінний супутник людства за всю історію його розвитку та становлення. Феномен болю є, насамперед, сигналом організму про загрозу небезпеки. Однак, набуваючи хронічного, затяжного характеру, біль стає причиною патологічних змін в організмі й агентом, який провокує ушкодження органів і тканин.

Сьогодні існує два типи болю: нейропатичний і ноцицептивний (біль унаслідок запального процесу). Нейропатичний біль є результатом прямого ушкодження центрального або периферичного відділу нервової системи, тимчасом як біль запального генезу завжди пов'язаний з гострим або хронічним запальним процесом. У популяції нейропатичний біль виявляється в 1–1,5 % випадків і об'єднує цілу групу хронічних больових синдромів при різних моно- та полінейропатіях [1–3]. Типовими прикладами нейропатичного болю є невралгія трійчастого нерва, фантомні болі, больовий синдром при розсіяному склерозі та при ураженнях спинного мозку тощо.

За даними МОЗ України, в останні роки спостерігається явна тенденція до росту захворюваності на розсіяний склероз (РС). Так, якщо в 1999 р. був зареєстрований 16 701 випадок захворювання на РС (41,12 на 100 000 населення), то вже 2004 р. спостерігалися 18 144 випадки захворювання (47,8 на 100 000 населення). Тільки за останні 20 років показник розповсюдженості РС в Україні збільшився у 2,5 рази [4]. Сучасні стра-

тегії ефективної терапії при РС включають:

- ранній початок лікування;
- тривале лікування (усе життя);
- індивідуальний підбір доступних лікарських засобів;
- інтенсивну імуносупресію;
- комплексну або комбіновану терапію (табл. 1, 2).

Традиційно для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують не-

Таблиця 1

Засоби патогенетичної терапії при лікуванні розсіяного склерозу

Групи препаратів	Назви лікарських засобів
Перша лінія патогенетичної терапії	Інтерферон β -1b (бетаферон), інтерферон β -1a (ребіф), глатирамерат ацетату (копаксон)
Друга лінія патогенетичної терапії	Глюкокортикоїди (метилпреднізолон), цитостатики, людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення, плазмаферез
Супровідні засоби	Нейротрофічні засоби, нейропротектори, ангіопротектори, специфічні інгібітори металопротеїнази, блокатори калієвих каналів, інгібітори NO, антикоагулянти, антиагреганти

Таблиця 2

Засоби симптоматичної терапії при різних станах розсіяного склерозу

Стан	Назви лікарських засобів
Слабість м'язів	Церебролізін, ноотропіл, пірацетам, глутамінова кислота, метіонін та ін.
Хронічна втома	Амантадин, семакс, флуоксетин, гліцин, стимул, женьшень та ін.
Запаморочення	Бетасерк, кавінтон
Урогенітальна дисфункція	Дриптан, детрузол, іміпрамін, прозерин, сирдалуд, баклофен та ін.
Нейропатичний біль	Карбамазепін, нестероїдні протизапальні лікарські засоби

опіюїдні аналгетики, зокрема, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) [5]. Ці засоби використовують для лікування ноцицептивних больових синдромів, які також можуть бути ефективними при нейропатичних болях (глибоких ниючих, ломоті, при статичній гіпералгезії). Проте низка небажаних побічних ефектів (збільшення глікемії, ульцерогенна дія) зменшують привабливість даних засобів, хоча їх аналгетична ефективність залишається високою. Саме тому за наявності у хворих на РС супровідного больового синдрому набуває актуальності питання щодо раціонального та безпечного знеболення з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном (М) [6].

Мета роботи — експериментальна оцінка знеболювального потенціалу НПЗЛЗ (диклофенаку натрію, ібупрофену, лорноксикаму, мелоксикаму та целекоксибу) за умов експериментального еквівалента РС — експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) з урахуванням базової фармакотерапії М.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 48 білих нелінійних щурах масою 270–320 г, яких утримували у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [7]. Експеримент складався з етапу вивчення антиноцицептивної активності в інтактних тварин при одноразовому поєднаному використанні аналгетиків з М.

Тварин методом рандомізації розділили на 6 дослідних груп (n=8), яким одноразово вводили знеболювальні засоби як в інтактному стані, так і за умов сформованого ЕАЕ (усі вони одержували протягом 5 днів М дозою 3,4 мг/кг внутрішньовенно):

I група — контроль (ЕАЕ без лікування);

II група — ЕАЕ + М;

III група — ЕАЕ + М + диклофенак натрію (10 мг/кг);

IV група — ЕАЕ + М + целекоксиб (50 мг/кг);

V група — ЕАЕ + М + мелоксикам (10 мг/кг);

VI група — ЕАЕ + М + лорноксикам (10 мг/кг).

Для відтворення ЕАЕ використовували метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, у ділянки груднини або спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [8; 9].

Для оцінки антиноцицептивної активності дослідних комбінацій використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щурів [10]. Оцінку больової чутливості здійснювали за реакцією вокалізації (центральный компонент формування ноцицептивної відповіді) у початковому стані та через 90 хв після одноразового перорального введення дослідних засобів у інтактних тварин.

Усі одержані дані опрацьовані загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Показники больового порога на рівні подразнення центральних компонентів (реакція вокалізації) в інтактних щурів у вихідному стані коливались у межах від $1,76 \pm 0,11$ (III група) до $2,02 \pm 0,18$ (IV група). На фоні введення М і його комбінацій з болетамувальними засобами максимальний розвиток знеболювальної дії спостерігався на 90-й хвилині; однак при використанні М із мелоксикамом аналгетичний потенціал був більш тривалим порівняно з показниками вихідного стану та продовжувався до 120-ї хвилини експерименту ($+198,4\%$; $p \leq 0,05$; рис. 1).

Установлено, що всі болетамувальні засоби зберігали свій аналгетичний потенціал при поєднаному використанні з М. Слід зазначити, що М при монотерапії також проявляв помірний знеболювальний ефект ($+51,6\%$) щодо показників вихідного стану, проте ці дані мали характер тенденції.

За ступенем вираженості антиноцицептивного потенціалу в інтактних щурів засоби можна розташувати у такому порядку: М + диклофенак натрію

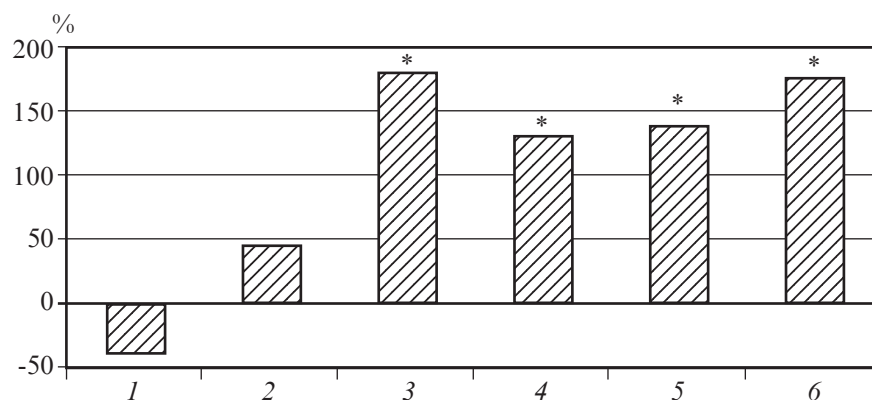


Рис. 1. Оцінка знеболювального потенціалу метилпреднізолону та його комбінацій з болетамувальними засобами на моделі електроподразнення кореня хвоста в інтактних щурів (реакція вокалізації, 90-та хвилина експерименту). За віссю абсцис — дослідні комбінації: 1 — контроль; 2 — М; 3 — М + диклофенак; 4 — М + целекоксиб; 5 — М + мелоксикам; 6 — М + лорноксикам; за віссю ординат — відсоток змін щодо показників вихідного стану, прийнятих за 100%. На рис. 1, 2: * — $p \leq 0,05$ щодо показників вихідного стану

$\leq M + \text{лорноксикам} \leq M + \text{мелоксикам} \leq M + \text{целекоксиб}$.

Наступним етапом нашого дослідження стало формування ЕАЕ: пік змін у тварин формувався на 7-й день дослідження; протягом наступних 5 днів щури одержували М дозою 3,4 мг/кг як засіб базової патогенетичної терапії.

Установлено, що у вихідному стані у відповідь на електроподразнення хвоста у щурів усіх груп спостерігався знижений поріг ноцицептивної відповіді: $(2,25 \pm 1,03)$ с для групи контролю та в межах від $(5,25 \pm 1,58)$ до $(6,00 \pm 1,41)$ с для тварин, що одержували М протягом 5 днів. За даних умов вводили знеболювальні засоби інтрагастрально одноразово (як зазначено вище).

Результати дослідження подані на рис. 2. Звертає на себе увагу той факт, що анальгетичний потенціал дослідних засобів разом із М коливався в межах від 84 % ($p \leq 0,05$) для групи IV (М + целекоксиб) до 127,3 % ($p \leq 0,05$) для групи V (М + мелоксикам). Нами проведено порівняльний аналіз болетамувальної активності комбінацій М з анальгетиками з показниками групи, що отримувала монотерапію — М за умов сформованого ЕАЕ, який показав, що дослідні комбінації можна розташувати у такому порядку за формуванням ноцицептивної відповіді з урахуванням базової терапії М: М + мелоксикам (+186 % ($p \leq 0,05$)) \leq М + лорноксикам (+174 % ($p \leq 0,05$)) \leq М + диклофенак натрію (+154,4 % ($p \leq 0,05$)) \leq М + целекоксиб (+131,5 % ($p \leq 0,05$)).

Слід зазначити, що порівняно з показниками групи контролю на фоні одержання анальгетиків разом із М показник ноцицептивної відповіді на електроподразнення хвоста у щурів збільшився у 4,4–5,9 разу.

Таким чином, залежно від генезу больового синдрому для

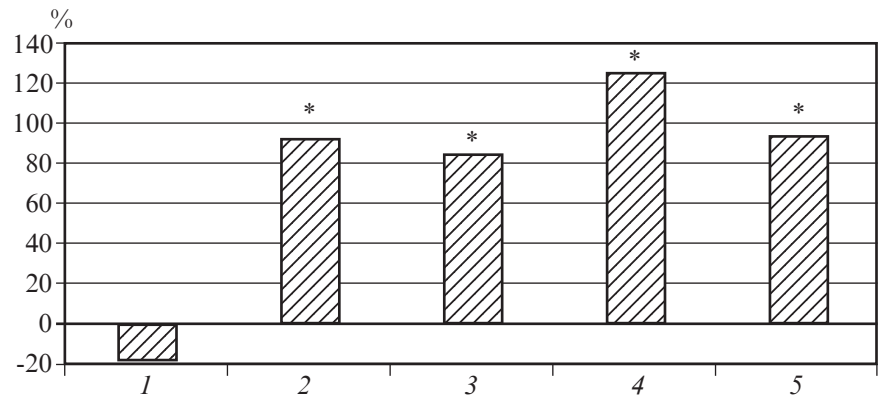


Рис. 2. Оцінка болетамувальної активності на моделі електроподразнення хвоста у щурів з модельованим експериментальним алергічним енцефаломієлітом на фоні введення дослідних комбінацій порівняно з показниками вихідного стану. За віссю абсцис — дослідні комбінації: 1 — М; 2 — М + диклофенак; 3 — М + целекоксиб; 4 — М + мелоксикам; 5 — М + лорноксикам; за віссю ординат — відсоток знеболювальної активності щодо показників вихідного стану

корекції ноцицептивної відповіді за умов демієлізуючої патології (ЕАЕ) на фоні використання М як болетамувального засобу можна рекомендувати мелоксикам і лорноксикам.

Перспективи подальших розробок у даному напрямі. З урахуванням одержаних результатів, перспективним уявляється аналіз фармакологічних механізмів раціонального та безпечного застосування анальгетиків за умов ЕАЕ на тлі базової патогенетичної терапії М, які стануть об'єктом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В. Центральные механизмы боли / А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов. — Л. : Наука, 1976. — 156 с.
2. Оценки качества жизни больно-го в медицине / А. А. Новик, С. А. Матвеев, Т. И. Ионова [и др.] // Клиническая медицина. — 2000. — № 2. — С. 10–13.
3. Информационная концепция боли / О. В. Петров, В. В. Лихванцев, В. В. Суботин [и др.] // Международный медицинский журнал. — 1998. — № 9/10. — С. 795–803.
4. Волошин П. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — С. 9–13.
5. Викторов А. П. НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности / А. П. Викторов // Рациональная фармакотерапия. — 2011. — № 2 (19). — С. 22–27.
6. Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі: метод. рекомендації / упоряд. : О. П. Викторов, О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур, С. М. Дронов. — К. : ДЕЦ України, 2011. — 56 с.
7. Науково-практичні рекомендації 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.
8. Донченко Г. В. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена / Г. В. Донченко, А. П. Клименко, Т. М. Кучеровская // Нейрохимия. — 2007. — № 3. — С. 232–238.
9. Нефьодов О. О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур, Ю. В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Вип. 4, т. 2 (114). — С. 205–208.
10. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel — Forsch. — 1984. — Vol. 34, N 9a. — P. 1060–1065.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.

УДК 616.831-004:615.212.3-092.9

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур

ЗМІНИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КОМБІНАЦІЙ АНАЛГЕТИКІВ З МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

У роботі наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування знеболювальної активності нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ): диклофенаку натрію, цефекоксибу, лорноксикаму і мелоксикаму — в умовах експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні терапії метилпреднізолоном. Установлено, що в інтактних тварин усі комбінації метилпреднізолону і НПЗЗ здатні впливати на формування центрального компонента ноцицептивної відповіді на моделі електрошкірного подразнення кореня хвоста. Однак в умовах експериментального еквівалента розсіяного склерозу найбільший знеболювальний потенціал проявили мелоксикам (+186 % ($p \leq 0,05$)) і лорноксикам (+174 % ($p \leq 0,05$)) на рівні центральних механізмів больової перцепції при електроподразненні хвоста щурів на фоні базової терапії метилпреднізолоном.

Ключові слова: метилпреднізолон, експериментальний розсіяний склероз, нестероїдні протизапальні засоби.

UDC 616.831-004:615.212.3-092.9

O. O. Nefyodov, V. Y. Mamchur

CHANGES OF ANTINOCICEPTIVE POTENTIAL COMBINATIONS OF ANALGESICS WITH METHYLPREDNISOLONE IN EXPERIMENTAL MULTIPLE SCLEROSIS

We give a theoretical and experimental study of the analgesic activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (diclofenac sodium, celecoxib and meloxicam lornoxicam) in experimental allergic encephalomyelitis equivalent during therapy with methylprednisolone. It was established that in intact animals all combinations of methylprednisolone and NSAIDs can influence the formation of the central component of the nociceptive response model electrocutaneous irritation root of the tail. However, in experimental allergic encephalomyelitis equivalent, the greatest potential anesthetic was showed by meloxicam (+186% ($p \leq 0.05$)) and lornoxicam (+174% ($p \leq 0.05$)) at the level of the central mechanisms of pain perception during electrostimulation of rat tail against the background of basic therapy with methylprednisolone.

Key words: methylprednisolone, experimental multiple sclerosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

УДК 547.891.2:615.212+262.1

В. І. Павловський, канд. хім. наук,

Т. А. Кабанова, канд. біол. наук,

О. І. Халімова,

Є. В. Вороненко,

С. А. Андронаті, д-р хім. наук, проф.

АНАЛГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1-АЛКІЛ-3-АЦЕТОКСИ-1,2-ДИГІДРО- 3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса

Знеболання — одна з найважливіших задач у роботі лікаря, оскільки біль є основною причиною страждань, що спонукає пацієнта звертатися до медичних закладів. Тривога, депресія, безсоння і втрата дієздатності, які супроводжують больові синдроми, завдають шкоди суспільству загалом. Біль виконує захисну функцію, якщо сприйняття відповідає інтенсивності стимулу. Проте в умовах запалення або порушення іннервації поріг больової чутливості знижується, і відносно невинний стимул може сприйматися як дуже болісний, що має назву гіпералгезія.

Сьогодні не існує аналгетика, який оптимально відповідав би потребам клініки. Наркотичні (опіоїдні) аналгетики, не-

зважаючи на їх високу ефективність, застосовуються обмежено через здатність викликати фізичну і психічну залежність. Аналгетики-антипіретики і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ) використовуються при окремих видах болю (головний, суглобний, зубний тощо). Їх застосування нерідко супроводжується низкою побічних ефектів (ульцерогенна дія, гепатотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність та ін.) [1; 2].

Експериментальні дані демонструють здатність деяких похідних бенздіазепінового ряду, а саме селективних за підтипами бенздіазепінів, діючих лише на α_2/α_3 субодиниці бенздіазепінових (ГАМК_A) рецепторів, проявляти чітку антигіпер-

алгезивну активність щодо запального та нейропатичного болю в моделях на тваринах [3].

Бенздіазепіновий каркас, що успішно імітує бета-вігін на С-кінці брадикініну, одного з найбільш сильних природних стимуляторів болю, також знайшов застосування в дизайні антагоністів як B_1 , так і B_2 брадикінінових рецепторів [4]. Останніми роками представники компаній Merk і Elan Pharmaceuticals запатентували антагоністи B_1 брадикінінових рецепторів на основі 3-заміщених бенздіазепінів, які мають високий афінітет, фізіологічну активність *in vivo* і пероральну доступність [5].

Таким чином, пошук сполук з аналгетичними властивостями серед нових 3-заміщених