

Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43-48.

12. *Левицкий А. П.* Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантные системы в тканях пародонта кошек / А. П. Левицкий, Н. П. Козленина, В. Е. Скляр // Вопросы мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 107-111.

13. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с

помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

14. *Калликреин* и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Левицкий А. П., Коновец В. М., Львов И. Ф. и др. // Вопросы мед. химии. — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

15. *Левицкий А. П.* Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лаб. дело. — 1973. — № 10. — С. 624-625.

16. *Protein measurement with Folin phenol reagent* / O. N. Lowry, N. J. Rosebrougt, A. L. Porr, R. J. Rendall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

УДК 615.214.22:615.212

О. В. Макаренко

ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ БРОМКРИПТИНУ В КОМБІНАЦІЇ З НЕНАРКОТИЧНИМИ АНАЛГЕТИКАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Біль — неприємне сенсорне й емоційне переживання. Біль, особливо хронічний, це вже не просто сигнал небезпеки, це запуск активізації захисних сил організму. Больові відчуття створюють дискомфорт, неспокій та супроводжуються погіршенням настрою, появою страху й тривоги. Тому роль лікаря у терапії больових синдромів важко переоцінити.

Лікар будь-якого профілю в тій чи іншій мірі має справу з проблемою болю та знеболення. Зокрема, у сучасній неврології одне з чільних місць посідає таке захворювання нейродегенеративної природи, як хвороба Паркінсона (ХП), що характеризується наявністю гіпокінезії, тремору та ригідності [1; 2]. Однією з найчастіших скарг хворих на паркінсонізм є біль різного середнього та малого ступенів вираженості, тому хворі цієї категорії використовують засоби першого вибору з групи ненаркотичних аналгетиків, які широко представлені на фармацевтичному ринку України. Однак, враховуючи

наявність низки побічних ефектів цих лікарських засобів, виникає питання щодо безпечності та ефективності знеболювальної терапії за умов нейродегенеративної патології [3].

Як відомо, за умов ХП хворий постійно знаходиться на антипаркінсонічній терапії. Одним із засобів вибору для лікування початкової стадії паркінсонізму є бромкриптин, що належить до групи агоністів дофамінових рецепторів (АДАР). Чому саме він? На жаль, сьогодні соціальне становище людей похилого віку, хворих на ХП, ставить їх перед вибором «діяльність-ціна», а тому деякі нові засоби з групи агоністів дофамінових рецепторів не завжди є фінансово доступними.

Фармакологічний ефект цих препаратів реалізується «в обхід» дегенерованих нігостріальних нейронів і не пов'язаний із перетворенням леводопи у дофамін. Це різнорідна за хімічним складом група препаратів; взаємодія АДАР із рецепторами забезпечується тією вбудованою частиною молекуляр-

ної структури, яка хімічно схожа на дофамін [4]. Як зазначалося вище, хворий на паркінсонізм, який використовує бромкриптин, може страждати на біль і використовувати для його усунення чи ослаблення різні аналгетики. Тому на фоні антипаркінсонічної терапії лікар-невролог часто знаходиться перед вибором щодо індивідуалізації знеболювальної допомоги.

Метою нашого дослідження була експериментальна оцінка центрального та периферичного компонентів у механізмі знеболювальної дії бромкриптину (Б) дозою 5 мг/кг у комбінації з найбільш вживаними аналгетиками: диклофенаком натрію (10 мг/кг), німесулідом (40 мг/кг), целекоксибом (50 мг/кг), рофікоксибом (1,5 мг/кг), парацетамолом (150 мг/кг) та метамізолом (200 мг/кг).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 48 білих щурах масою (190±25) г і 48 білих мишах масою (21,0±±0,5) г, методом випадкової ви-



бірки розділених на 8 груп (7 дослідних і 1 контрольна) по 6 тварин у кожній. Тварини знаходились у стандартних умовах віварію Дніпропетровського державного медичного університету [5]. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводили сталеві голчасті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хв після перорального введення досліджуваних препаратів і комбінацій за появою голосової реакції (писк, вокал) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1 [6].

Периферичний компонент болю оцінювали на моделі «оцтовокислих корчів» у мишей. Внутрішньочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота — «корчів», які супроводжуються витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини. Корчі викликають 0,6%-м розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньочеревинно через 1 год після перорального введення досліджуваного препарату чи комбінації [7].

Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні центрального компонента знеболювальної дії бромкриптину та його комбінацій з анагетичними засобами одержані такі результати (рисунки). Так, на початку експерименту показники порога

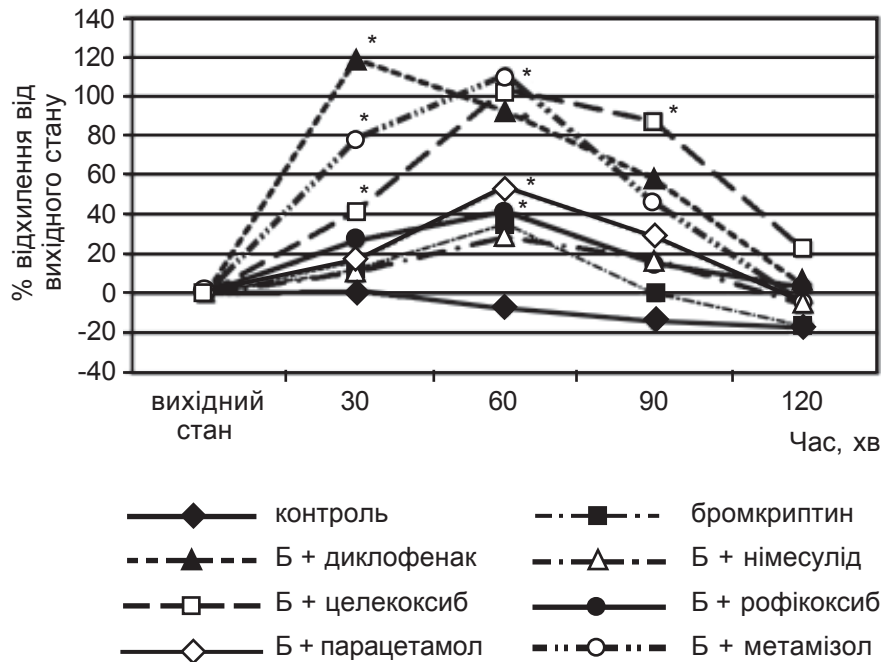


Рисунок. Динаміка змін порогу больового реагування (центрального компонента болю — реакція вокалізації) при електроподразненні кореня хвоста інтактних щурів під впливом бромкриптину у комбінації з ненаркотичними анагетиками

Примітка. * — $P < 0,05$ по відношенню до порогу больової чутливості у вихідному стані.

больової чутливості на зростаюче електричне подразнення коливалися в межах від $(1,90 \pm 0,04)$ В (група Б + диклофенак) до $(2,33 \pm 0,08)$ В (група Б + німесулід). На 30-й хвилині дослідів свій пік анагетичної активності проявила комбінація Б + диклофенак — 118,94 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану. Всі інші досліджувані комбінації виявили максимальний антиноцицептивний ефект на 60-й хвилині дослідів: +28,75 % ($P < 0,05$), +41,70 % ($P < 0,05$) та 54,0 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану відповідно для сумісного використання Б із німесулідом, рофікоксибом і парацетамолом.

Заслужують уваги зміни больового реагування під впливом комбінації Б + целекоксиб: на 60-й хвилині показники порога больової чутливості становили $(4,08 \pm 0,20)$ В, а на 90-й хвилині — $(3,75 \pm 0,17)$ В, що порівняно з показниками групи контролю відповідає посиленню

знеболювальної дії на 119,35 % ($P < 0,05$) та 116,76 % ($P < 0,05$).

Крім того, тривалу болезаспокійливу дію проявила комбінація Б + метамізол: порівняно з показниками групи контролю на 60-й хвилині дослідів поріг больової чутливості реєструвався у 2,32 рази вищим. При цьому слід зазначити, що сам бромкриптин проявив незначний антиноцицептивний потенціал на 60-й хвилині: -35,46 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану.

Результати щодо знеболювальної дії комбінацій бромкриптину та анагетичних засобів за умов «оцтовокислих корчів» подаються у таблиці. Найслабкішу здатність знижувати кількість корчів, викликаних 0,6%-м розчином оцтової кислоти, виявила комбінація Б + целекоксиб: анагетична активність становила 59,64 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками у групі контролю. Максимальний знеболювальний потенціал зафіксований у комбі-



**Вплив бромкриптину у комбінації
з ненаркотичними аналгетиками на рівень
беззаспокійливої дії на моделі
«оцтовокислі корчі»**

Дослідна комбінація	Доза, мг/кг, вн/шл	Кількість корчів, М±m	Аналгетична активність, %
Фіз. розчин 0,9 % (контроль)	10 г/0,1 мл	46,66±4,27	—
Бромкриптин (Б)	5,0	12,33±1,56	73,57*
Б + диклофенак	5,0 : 10,0	6,66±1,20	85,72*
Б + німесулід	5,0 : 40,0	15,16±1,81	67,50*
Б + целекоксиб	5,0 : 50,0	18,83±2,52	59,64*
Б + рофікоксиб	5,0 : 1,5	18,50±3,00	60,35*
Б + парацетамол	5,0 : 150,0	9,33±1,49	79,87*
Б + метамізол	5,0 : 200,0	10,00±1,06	78,56*

Примітка. * — P<0,05 по відношенню до групи контролю.

нації Б + диклофенак: кількість корчів, що спостерігалися протягом 20 хв, становила 6,66±1,20 (P<0,05), що порівняно з кількістю корчів у групі контролю відповідає зменшенню показника у 7,06 рази (P<0,05). Під впливом композиції Б з німесулідом і рофікоксибом кількість корчів коливалася в межах 18,83±2,52 та 18,50±3,00, що відповідає проміжним показникам знеболювальної активності. Проте під впливом сумісного застосування Б із парацетамолом і Б із метамізолом антиноцицептивний ефект проявився зниженням кількості корчів у 5,0 (P<0,05) та 4,66 (P<0,05) рази відповідно порівняно з показниками у групі контролю. Крім того, під впливом самого бромкриптину також спостерігається досить виражена знеболювальна дія (73,57 % (P<0,05) відносно показників групи контролю), що є досить важливою особливістю препарату для проведення знеболювальної терапії при сумісному використанні аналгетиків із бромкриптином.

Висновки

У роботі наведено теоретичне й експериментальне розв'язання проблеми можливої знеболювальної активності антаго-

ніста дофамінових рецепторів (бромкриптину) у комбінації з ненаркотичними аналгетиками. На основі отриманих результатів встановлено:

1. Під впливом бромкриптину та його комбінацій з ненаркотичними аналгетиками формується центральний компонент антиноцицептивної відповіді при електроподразненні кореня хвоста у щурів (реакція вокалізації). Досліджені комбінації за інтенсивністю знеболювальної активності можна розташувати так: Б + диклофенак > Б + метамізол > Б + целекоксиб > Б + парацетамол > Б + рофікоксиб > Бромкриптин > Б + німесулід.

2. За здатністю знижувати кількість «корчів», викликаних 0,6%-м розчином оцтової кислоти, досліджені комбінації проявили дещо неоднорідні результати та розташувалися так: Б + диклофенак > Б + парацетамол > Б + метамізол > Бромкриптин > Б + німесулід > Б + рофікоксиб > Б + целекоксиб.

Таким чином, залежно від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді на фоні антипаркінсонічної терапії АДАР можна рекомендувати різні знеболювальні засоби. Ми вважаємо доцільним вивчення змін знеболювально-

го потенціалу даних комбінацій на фоні паркінсонічного синдрому за типом каталепсії (пригнічення дофамінергічної нейросинаптичної передачі) та за типом тремору (активація холінергічної нейросинаптичної передачі), що і стане метою наших наступних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубев В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. — М. : Медпресс, 1999. — 416 с.
2. Экстрапирамидные расстройства : рук. по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.
3. Нестероидні протизапальні препарати у XXI сторіччі: користь/ризик / О. П. Вікторов, Т. Ю. Дмитрієва, О. Є. Базица, С. І. Деяк // Укр. ревматол. журнал. — 2005. — № 2 (20). — С. 3-7.
4. Федорова Н. В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона / Н. В. Федорова, И. П. Чигирь // Здоров'я України. — 2006. — № 17 (150). — С. 30-31.
5. 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.
6. Макаренко О. В. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // Медичні перспективи. — 2005. — Т. X, № 4. — С. 16-20.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : (метод. рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Вид. дім «Авіценна», 2001. — С. 300-301.

