

В. І. Опришко

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛГЕТИКІВ І НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА СУДОМНУ ГОТОВНІСТЬ МОЗКУ

Дніпропетровська державна медична академія

Сьогодні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських засобів: за деякими оцінками, тільки у США щороку виписують 70 млн рецептів на ненаркотичні анальгетики та продають більше 30 млрд таблеток безрецептурних препаратів завдяки наявності широкого спектра фармакологічних ефектів: протизапального, болезаспокійливого, жарознижуючого й антиагрегатного.

Особливості фармакодинаміки цих ефектів НПЗЗ на периферії глибоко вивчені та детально описані в літературі [5; 7]. Тим же часом їх центральна дія досліджена значно меншою мірою, а інформація про неї недостатньо систематизована.

Наявність нейротропних ефектів НПЗЗ потребує уважного ставлення та їх урахування, якщо препарати призначають хворим із патологією центральної нервової системи (ЦНС), зокрема, з підвищеною судомною готовністю або з епілепсією, тим більше що є певні пересічення та взаємодія між центральною активністю НПЗЗ і механізмами епілептогенезу, а також анальгетичною дією і про- та протиконвульсантною активністю препаратів.

Так, дослідження, що проводились останніми роками, показали здатність деяких ненаркотичних анальгетиків (ННА) впливати на модельні судомні стани: відомо, що ібупрофен та

індометацин підсилювали протисудомну активність вальпроату у мишей при максимальному електросудомному шоці. М. С. Doreto et al. [13] виявили власні антиконвульсивні властивості метамізолу (анальгін) на моделі електрошоку. Анальгін (200 мг/кг) та індометацин (10 мг/кг) обмежували розповсюдження судомних розрядів, що пояснюється, на думку авторів, пригніченням дорзального гіпокампа [23]. У літературі наявні також дані про дозозалежність дії ННА на судомну активність мозку: індометацин (5 мг/кг) і бруфен (50 мг/кг) підвищували свій антиноцицептивний потенціал, але одночасно проявляли себе як проконвульсанти. Анальгін, індометацин (10 мг/кг) навпаки — знижували свій анальгетичний ефект і виявляли протиконвульсивні властивості.

Дещо пролити світло на ці центральні взаємодії можуть факти про зміни активності ферменту ЦОГ-2 — точки прикладення дії НПЗЗ — при судомних. У нещодавніх дослідженнях було доведено, що іРНК ЦОГ-2 експресується в нейронах кори головного мозку та гіпокампа у тварин при введенні епілептогенних субстанцій (каїнінова кислота, екситотоксин) та експериментальному судомному синдрому. Цей стан супроводжується вивільненням фактора активації тромбоцитів (ФАТ), який збільшує експресію іРНК ЦОГ-2, антагоністи ж ФАТ бло-

кують експресію ЦОГ-2. Водночас індукція ЦОГ-2 за часом відбувається перед апоптозом нейрональних клітин. Це свідчить про те, що ФАТ-залежна активація ЦОГ-2 є інтегральним компонентом загибелі нейрональних клітин на фоні розвитку судомного синдрому і пояснює той факт, що селективний інгібітор ЦОГ-2 (NS-398) виявляє нейропротекторну активність [8].

Враховуючи, що больовий синдром різного ступеня інтенсивності та тривалості трапляється практично у кожній другій людині на планеті [19], вірогідність застосування знеболювальних засобів у хворих на епілепсію є досить високою. Тому потрібно враховувати не тільки ті патофізіологічні зміни, на фоні яких застосовуватимуться анальгетики, а й можливість впливу болезаспокійливої терапії на розвиток судомного стану.

Оскільки у доступній нам літературі порівняльні дані щодо про- та протисудомних аспектів дії широкого спектра НПЗЗ відсутні, нас зацікавило питання, як НПЗЗ й анальгетики впливають на розвиток судомного нападу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 40 мишах обох статей масою 18–25 г, яких утримували у стандартних умовах віварію на стандартному раціоні відповідно до са-



нітарно-гігієнічних норм [17]. Усі досліді проводили відповідно до методик і вимог ДФЦ МОЗ України і згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» [10].

Гострий напад клоніко-тонічних судом створювали шляхом одноразової внутрішньоочеревинної ін'єкції коразолу в дозі 40 мг/кг щурам і 100 мг/кг мишам (доза залежить від чутливості експериментальних тварин) [22]. Досліджувані препарати (парацетамол, 300 мг/кг; кеторолак, 10 мг/кг; лорноксикам, 0,3 мг/кг; диклофенак, 10 мг/кг; кетопрофен, 10 мг/кг; парекоксиб, 1 мг/кг; целекоксиб, 50 мг/кг; анальбен, 1 мг/кг; бензофуорокаїн, 10 мг/кг) вводили одноразово внутрішньоочеревинно [2; 3], з 1%-м розчином ТВІН-80 у разі застосування таблетованої форми, за півгодини до хемоконвульсанту коразолу (100 мг/кг). Про активність препарату судили за ста-

тистично вірогідними змінами показників стану контрольних (введення фізіологічного розчину) і піддослідних (введення досліджуваних препаратів) груп тварин [9]. Дані експериментів обробляли методами біостатистики за допомогою програми StatPlus, OriginPro 8.0 (OriginLab Corporation, США), MS EXCEL. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей за значеннями показника порога больового реагування визначали за допомогою параметричного t -критерію Стьюдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test) Манна — Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) [5]. Відмінності вважали статистично вірогідними при $P < 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [16].

Результати дослідження та їх обговорення

Наші досліді показали, що за впливом на судомну готовність мозку аналгетики розділилися на дві умовні групи: які посилюють пароксизмальну активність у мишей та ті, що знижують її (таблиця).

Так, кетопрофен (10 мг/кг), кеторолак (10 мг/кг) та диклофенак (10 мг/кг) вкорочували латентний період появи перших судомних реакцій на 61,07 % ($P < 0,05$), 38,62 % ($P < 0,05$) і 23,7 % ($P < 0,05$) відповідно, а тривалість життя тварин із судомами — на 35,92 % ($P < 0,05$), 24,43 % ($P < 0,05$) та 15,22 % ($P < 0,05$) відповідно (рис. 1, 2).

Ненаркотичний анагетик парацетамол (300 мг/кг) значно, порівняно з контролем, подовжував латентний період початку судом — на 130,78 % ($P < 0,05$) і час життя тварин — на 36,87 % ($P < 0,05$) (див. рис. 1, 2).

Вибіркові інгібітори ЦОГ-2 парекоксиб (1 мг/кг) і целеко-

Таблиця 1

Вплив аналгетиків на коразолові судоми у мишей

| Препарат, доза, мг/кг | Показники | Тварини з судомами** | Латентний період до початку судом, с | Летальність** | Тривалість життя, хв | Бали суд. синдрому |
|-----------------------|-----------------|----------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------|--------------------|
| Коразол, 100 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 141,55 \pm 2,76 144 | 10/10 | 24,11 \pm 1,49 23 | 5,0 0 |
| Парацетамол, 300 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 326,67 \pm 3,47* 323 | 10/10 | 33,00 \pm 2,43* 31 | 5,0 0 |
| Кеторолак, 10 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 86,89 \pm 5,21* 89 | 10/10 | 18,22 \pm 0,81* 18 | 5,0 0 |
| Лорноксикам, 0,3 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 273,33 \pm 4,92* 295 | 10/10 | 30,78 \pm 2,79 29 | 5,0 0 |
| Диклофенак, 10 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 108,00 \pm 4,43* 111 | 10/10 | 20,44 \pm 0,85 17 | 5,0 0 |
| Кетопрофен, 10 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 55,11 \pm 3,50* 55 | 10/10 | 15,44 \pm 1,21* 15 | 5,0 0 |
| Парекоксиб, 1 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 376,78 \pm 4,65* 375 | 10/8 | 35,00 \pm 3,48* 32 | 4,11 \pm 0,59 |
| Целекоксиб, 50 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 353,22 \pm 3,66* 351 | 10/8 | 34,28 \pm 3,04* 35 | 4,11 \pm 0,59 |
| Анальбен, 1 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 233,67 \pm 2,87* 231 | 10/10 | 29,00 \pm 2,29 30 | 5,0 0 |
| Бензофуорокаїн, 10 | $M \pm m$ Me | 10/10 | 183,11 \pm 3,85* 180 | 10/10 | 21,55 \pm 1,36 21 | 5,0 0 |

Примітка. * — $P < 0,05$ відносно контролю; ** — у чисельнику подано кількість тварин у групі, у знаменнику — кількість тварин, які мали ознаку.



% до контролю (коразол)

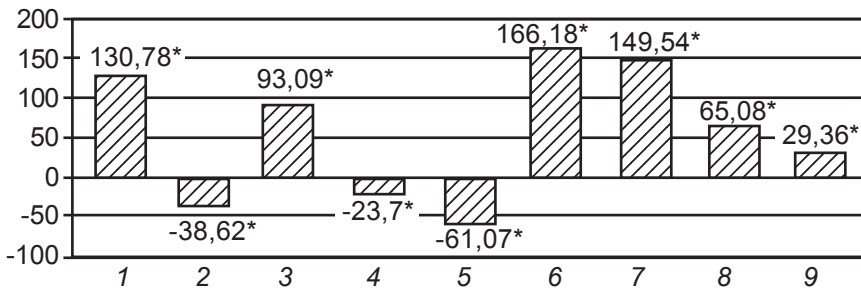


Рис. 1. Вплив анальгетиків на латентний період до початку коразолових судом у мишей. На рис. 1–2: 1 — парацетамол; 2 — кеторолак; 3 — лорноксикам; 4 — диклофенак; 5 — кетопрофен; 6 — пареккоксиб; 7 — целекоксиб; 8 — анальбен; 9 — бензофурокаїн; * — $P < 0,05$ порівняно з контролем

% до контролю (коразол)

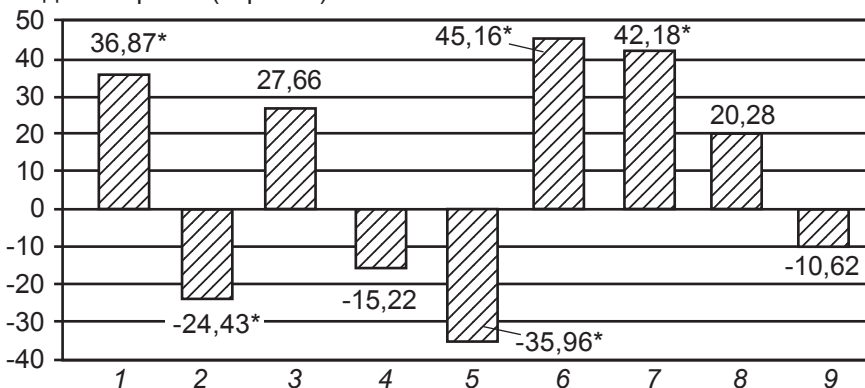


Рис. 2. Вплив анальгетиків на тривалість життя мишей, які загинули від коразолової інтоксикації (модель коразолових судом)

сіб (50 мг/кг) збільшували на 166,18 % ($P < 0,05$) і 149,54 % ($P < 0,05$) час до початку посмикування м'язів і в 1,4 рази тривалість життя загиблих тварин. Лорноксикам (0,3 мг/кг) і кеторолак (10 мг/кг) проявляли аналогічний ефект, який був виражений меншою мірою (див. рис. 1, 2).

Вітчизняні анальгетики анальбен (1 мг/кг) і бензофурокаїн (10 мг/кг) вірогідно змінювали тільки проміжок часу від моменту введення коразолу (100 мг/кг) до появи перших передвісників судомного нападу — на 65,08 % ($P < 0,05$) і 29,36 % ($P < 0,05$) відповідно (див. рис. 1, 2).

Які ж нейрохімічні аспекти дії ННА та НПЗЗ потрібно враховувати при оцінці отриманих нами результатів та їх поясненні?

При аналізі даних літератури перш за все нас зацікавила

інформація про вплив НПЗЗ на обмін збуджувальних і гальмувальних медіаторів ЦНС, а також на обмін NO — нетипового позасинаптичного медіатора ЦНС.

Є дані, що НПЗЗ змінюють ефекти або рівень збуджувальних медіаторів. Так, ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен і кеторолак при інтратекальному введенні ліквідують термічну гіпералгію, яка виникає після інтратекального застосування субстанції P або агоністів глутаматних рецепторів — NMDA й AMPA. Кеторолак також повністю запобігав збудженню, викликаному впливом N-метил-D-аспартатом (NMDA) на спинномозкові нейрони [12]. Вважають, що вплив на глутаматні рецептори може опосередковуватися через систему простагландинів і навпаки: гіпералгі-

зія, що виникає після інтратекального введення ПГЕ₂, послаблюється різними блокаторами рецепторів NMDA [20], а активація NMDA-, AMPA-рецепторів нейронів заднього рога та метаботропних рецепторів призводить до збільшення продукції простагландинів у клітинах заднього рога. Легко долаючи гематоенцефалічний бар'єр, НПЗЗ можуть спричинювати центральний анальгетичний ефект кількома шляхами, один із яких — це блокада синтезу простагландинів у нейронах заднього рога [1].

Також НПЗЗ можуть змінювати кількісні характеристики системи глутамату. Так, диклофенак натрію впливав на рівень глутамату в мозку щурів (зниження у головному мозку, підвищення — у спинному мозку) [14].

Для нівелювання ефектів збуджувальних амінокислот (ЗАК) організм виробляє ендогенний антагоніст ЗАК — кінуреїнову кислоту. Передбачається, що за певних умов деякі НПЗЗ (але не всі) здатні збільшувати продукцію кінуреїнової кислоти. Таким чином, розвивається блокада на рівні рецепторів ЗАК. Це лише один можливий механізм розвитку центрального анальгетичного ефекту НПЗЗ. На підтвердження цього наведемо дані S. R. Edwards et al. (2000) [15], отримані за допомогою нейрохімічних досліджень: при підшкірному введенні диклофенак виявляється в головному мозку і на цьому фоні збільшується концентрація кінуреїнової кислоти в ЦНС, головним чином, у середньому мозку і люмбосакральних відділах спинного мозку. Диклофенак опосередковано приводить до зменшення активності системи збуджувальних амінокислот, що може служити поясненням одного з центральних механізмів знеболювальної дії НПЗЗ.

Відомо, що від цитотоксичної дії глутамату в першу чергу



потерпають саме ГАМК-ергічні гальмівні інтернейрони [18]. У літературі є поодинокі дані про реакції системи ГАМК в інтактних тварин і тварин із запальним процесом і болем при дії НПЗЗ [6]: диклофенак (ортофен) і натрію мефенамат змінюють вміст ГАМК як у інтактних, так і у тварин із запаленням і болем, при цьому простежується зв'язок між аналгетичною дією даних речовин та їх нормалізуючим впливом на рівень ГАМК у досліджених тканинах мозку.

Аналіз наведених літературних даних не дозволяє пояснити отримані результати впливом НПЗЗ на активуючу глутаматну та гальмівну ГАМК-ергічну системи мозку, які мають велике значення для розвитку аналгетичної дії НПЗЗ та протисудомної дії протисудомних засобів: так, диклофенак натрію, найбільш вивчений у цьому відношенні препарат, як зазначено вище, нормалізує обмін ГАМК і зменшує рівень і деякі ефекти глутамату.

Тим же часом можна спробувати пояснити збуджувальні ефекти НПЗЗ їх впливом на обмін катехоламінів у мозку. Встановлено, що НПЗЗ ефективно взаємодіють із моноамінергічними компонентами ендogenous антиноцицептивної системи [4]. Так, антиадренергічні препарати резерпін, празозин, йохімбін блокують аналгетичний ефект кеторолаку в тесті «відсмикування хвоста з гарячої пластини» (тобто препарат виявляє антагоністичну адренолітикам, «адренорезистивну дію»). При введенні парацетамолу на фоні введення резерпіну, навпаки, відзначається збільшення аналгезуючого ефекту даних препаратів, а при введенні їх до резерпіну реєструється зменшення аналгезії [11] (тобто препарат виявляє антагоністичну адренолітикам, «адренонегативну дію»). У деяких аналгетиків виявлені й інші, се-

ротонінергічні механізми: парацетамол підвищує рівень серотоніну в варолієвому мості та корі, хлорфенілаланін виснажує запаси серотоніну і тому попереднє його використання знижує ефективність парацетамолу [21]. Таким чином препарати-антагоністи щодо впливу на судоми виявляють антагонізм і у взаємодії з катехоламінінергічними структурами мозку. Не виключено, що виявлена нами просудомна дія аналгетиків має механізми, близькі до просудомної дії антидепресантів, які також підсилюють адренорезистивний вплив на ЦНС, але це припущення потребує додаткового вивчення.

Висновки

1. Аналгетики можуть змінювати судомну готовність мозку: знижувати або підвищувати пароксизмальну активність.

2. Аналгетики у досліджених нами дозах за впливом на судомну готовність мозку можна умовно поділити на дві групи:

1) проконвульсанти: кетопрофен > кеторолак > диклофенак;

2) антиконвульсанти: парекоксиб > целекоксиб > парацетамол > лорноксикам > анальбен > бензофуракаїн.

3. Отримані експериментальні дані можна, на нашу думку, використати для обґрунтування вибору аналгетиків за умов протирецидивної терапії судомних станів: для усунення чи послаблення больового синдрому більш доцільно застосовувати аналгетики, яким притаманна антиконвульсанта активність, наприклад целекоксиб, лорноксикам та ін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адриансен Ч. Основные концепции лечения боли / Ч. Адриансен // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 1 (2). — С. 2-5.
2. Игонькина С. И. Влияние антигел к допамину на развитие нейропатического болевого синдрома у крыс / С. И. Игонькина, Г. Н. Крыжановский, М. Л. Кукушкин // Журнал высшей

нервной деятельности. — 2000. — Т. 50. — С. 54-62.

3. Кукушкин М. Л. Механизмы патологической боли / М. Л. Кукушкин, В. К. Решетняк // Боль и ее лечение. — 1999. — № 11. — С. 2-6.

4. Лемина Е. Ю. Центральный компонент в механизме болеутоляющего действия нестероидных противовоспалительных средств / Е. Ю. Лемина, В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — Т. 58, № 4. — С. 59-62.

5. Мамчур В. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко // Вісник фармакології і фармацевції. — 2005. — № 4. — С. 3-17.

6. Мельниченко О. А. ГАМК-ергические системы при действии ненаркотических анальгетиков / О. А. Мельниченко, Т. В. Педченко // Школа академіка О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи : тези доп. наук. конф. — К., 1994. — 48 с.

7. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов ЦОГ-2 в начале XXI века / Е. Л. Насонов // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 7. — С. 9-13.

8. Насонов Е. Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, решенные и нерешенные проблемы / Е. Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (1). — С. 57-63.

9. Подплетняя Е. А. Антиоксидантный механизм реализации фармакологических эффектов нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журнал АМН Украины. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 301-312.

10. Стуров Н. В. Клинико-фармакологическая характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов / Н. В. Стуров // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 9. — С. 27-28.

11. Шатиркіна Т. В. Фармакологічний аналіз участі катехолергічної системи в аналгезуючій дії неопіоїдних аналгетиків / Т. В. Шатиркіна // Ліки. — 2001. — № 6. — С. 99-102.

12. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity / M. L. Sotgiu, G. Biella, F. Formaglio [et al.] // Brain Res. — 1998. — Vol. 813, N 1. — P. 223-226.

13. Dypirone, a novel anticonvulsant agent? Insights from three experimental epilepsy models / M. C. Doretto, N. Garcia-Cairasco, N. J. Dimenta [et al.] // NeuroReport. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 2415-2421.

14. Glutamate and rynurenine in the rats central nervous system following



treatments with ischemia or diclofenac / S. Edwards, L. Mather, Y. Lin [et al.] // J. Pharm. and Pharmacol. — 2000. — Vol. 52, N 1. — P. 59-66.

15. *Decosterd I.* Differential analgesis sensitivity of two distinct neuropathic pain models / I. Decosterd, A. Allchorne, C. J. Woolf // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 99. — P. 457-463.

16. *Hamilton F. A.* Non-narcotic analgesics: renal and gastrointestinal considerations / F. A. Hamilton // *Introduction. Am. J. Med.* — 1998. — N 105 (1B):1S.

17. *Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patient taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based case-control analysis*

/ J. Hippisley-Cox, C. Coupland, R. Logan [et al.] // *Международный неврологический журнал.* — 2007. — № 1 (11). — С. 1-11.

18. *Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence [etc.]* / A. Carlsson, N. Waters, S. Holm-Waters [et al.] // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2001. — N 41. — P. 237-260.

19. *Losher W.* Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs / W. Losher, D. Shmidt // *Epilepsia.* — 2006. — Vol. 47 (8). — P. 1253-1284.

20. *Effect of NMDA receptor antagonists on prostaglandin E2 induced hyperalgesia in conscious mice* / I. Nishihara,

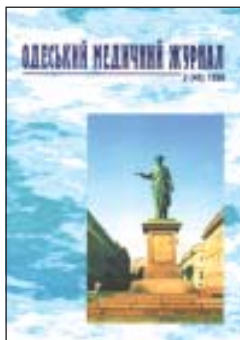
T. Minami, R. Uda [et al.] // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 677, N 1. — P. 138-144.

21. *Pini L. A.* The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain / L. A. Pini, M. Sandrini, G. Vitale // *European Journal of Pharmacology.* — 1996. — Vol. 308, N 1. — P. 31-40.

22. *Taniguchi Y.* Inhibition of brain cyclooxygenase-2 activity and the antipyretic action of nimesulid / Y. Taniguchi, K. Yokoyama // *European Journal of Pharmacology.* — 1997. — Vol. 330. — P. 221-229.

23. *Wallenstein M. C.* Attenuation of epileptogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the rat / M. C. Wallenstein // *Neuropharmacol.* — 1991. — Vol. 30, N 6. — P. 657-663.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

