

В.І. Опришко

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ТРАМАДОЛУ І ДРОТАВЕРИНУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Мамчур)*

Ключові слова: трамадол, дроптаверин, міжцентральні відносини, збудливість

Key words: tramadol, drotaverinum, intercentral interactions, excitability

Резюме. В опытах на кроликах с имплантированными в различные отделы мозга электродами установлена структурно-функциональная картина действия трамадола и дроптаверина. Показано, что комбинированный препарат вызывает торможение ноцицептивных структур мозга более выраженное, чем его ингредиенты. Снижалась возбудимость ретикулярной формации и ее кондиционирующее влияние на дорзальный гиппокамп, дорзомедиальную миндалину и неокортекс. Уменьшалась возбудимость центрального серого вещества.

Summary. In experiences on rabbits with the electrodes implanted in various parts of the brain, the structurally functional pattern of tramadol and drotaverinum action is established. It is shown, that the combined drug invokes inhibition of the nociceptive brain frames more expressively than its ingredients. Excitability of the reticular formation (RF) and its conditioning influence on dorsal hippocampus (DH), dorso-medial amigdalla (DMA) and on the neocortex was decreasing. Excitability of the central grey substance dropped.

Проблема болю та аналгезії зберігає актуальність і в ХХІ сторіччі. Незважаючи на значний прогрес в цій галузі, широкий фармакодинамічний спектр й залучення різноманітних систем в процес медикаментозної аналгезії, в цілому ряді випадків обставини не дають можливості радикального усунення болю [13,14,12]. Одним із найбільш розповсюджених анальгетиків є трамадол. Трамадол має подвійний механізм дії: він є агоністом опіатних мю-рецепторів, а також активує неопіодні протибольові системи (норадренергічну та серотонінергічну), у зв'язку з чим пригнічує передачу больових імпульсів на спинальному рівні. Аналгезія з'являється вже через 10-15 хвилин після введення препарату і досягає максимуму на 60-й хвилині у щурів та мишей. Вона триває 2-4 години як при термічному, так і при електробольовому подразненні [4]. За даними досліджень залежності та звикання, трамадол можна віднести до групи сильних знеболюючих засобів з невеликим наркогенним потенціалом [11,9]. Позитивні властивості трамадолу не виключають повністю спільних для наркотичних анальгетиків недоліків, і в першу чергу - здатність викликати звикання та пристрасть. У зв'язку з цим має значення пошук препаратів, комбінація з якими дозволила б зменшити дозу трамадолу.

Для лікування больового синдрому більш сильної інтенсивності, в тому числі пов'язаного

зі спазмом гладеньких м'язів різної локалізації, необхідно розробити спеціальні комбінації лікарських засобів.

З цією метою нами запропоновано комбінований засіб трамадолу з сильним спазмолітиком дроптаверином. Раціональне застосування нової комбінації вимагає вивчення її дії, в тому числі, особливості втручання в баланс ноци- та антиноцицептивної системи і функціональний стан мозкових структур, що відповідають за ці процеси.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди було проведено на 15 кроликах із хронічно імплантованими в структури головного мозку електродами. Тварини утримувалися в стандартних умовах віварію [10]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [3].

Збудливість мозкових утворень визначали за співвідношенням первинних компонентів відповідних поведінкових реакцій, що розвивалися при пороговій електричній стимуляції цих структур, й супроводжуючих їх змін біоелектричної активності (розряди післядії для фронтальної кори, дорзального гіпокампу й дорзомедіальної мигдалини, реакція активації для ретикулярної формации й центральної сірої речовини) [2,8,7]. Інтрацентральні взаємовідносини структур головного мозку виявляли по змінненню порогу збудливості однієї структури

після попереднього кондиціонуючого підпорогового (сила току на 15-20% нижче порогової) подразнення іншої [1,5]. Досліди проводилися на тваринах, які знаходилися в умовах вільної поведінки. Функціональна перебудова головного мозку при введенні препаратів визначала характер цілісних реакцій організму та, перш за все, рівень знеболення, рухову активність, емоційне реагування, пам'ять.

Досліджувані препарати вводилися внутрішньоочеревинно. Трамадол ("Здоров'я народу", Україна) вивчали в дозі 20 мг/кг, дрогаверин (КМП, Україна) в дозі 10 мг/кг.

Отриманий цифровий матеріал обробляли

статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідів надані в таблиці 1, 2, на рисунку 1.

У вихідному стані поріг збудливості дорзального гіпокампу (ДГ) при його електричному подразненні складав $120 \pm 10,33$ мкА, дорзомедіального мигдалика (ДММ) - $190 \pm 6,3$ мкА, ретикулярної формації середнього мозку - $102 \pm 4,2$ мкА, фронтальної кори (ФК) - $95 \pm 3,37$ мкА, центральної сірої речовини периакведуктальної зони (ЦСР) - $185 \pm 3,1$ мкА.

Таблиця 1

Вплив комбінованого препарату, трамадолу і дрогаверину на поріг збудливості структур головного мозку у кролів

Препарати	Стат. показник	ФК	РФ	ДГ	ЦСР	ДММ
Вихідний стан	М	95,5	102,0	120,5	185	190
	m	3,37	4,2	10,33	3,1	6,3
Трамадол (20 мг/кг)	М	115	140,5	125	146,1	220
	m	5,4	4,2	9,3	4,8	4,5
Дрогаверин (10 мг/кг)	М	98,5	97	124	150,7	198
	m	10,4	7,8	6,3	5,2	7,8
Комбінований препарат (30 мг/кг)	М	120	134	132	133,6	224
	m	3,64	3,7	6,82	4,2	5,8

Примітка: * - $p < 0,05$ (відмінності достовірні у порівнянні з вихідним станом), „+” – підвищення, „-” – пониження

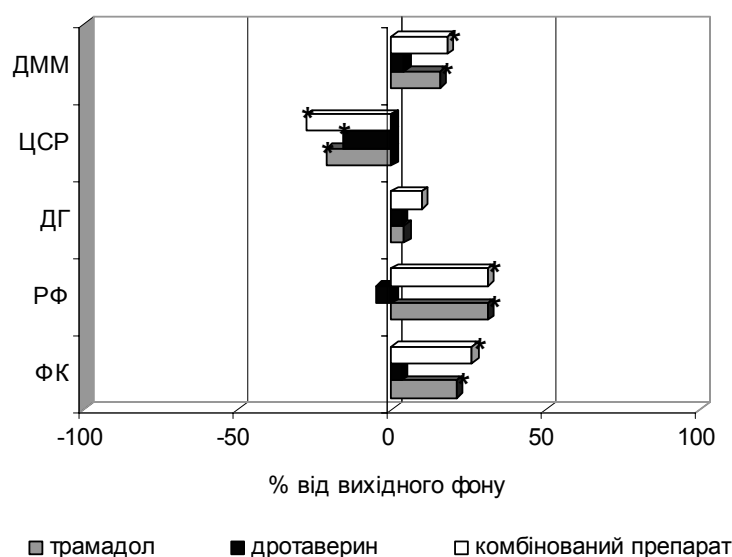
Встановлено, що комбінований препарат при введенні інтактним кролям зменшував збудливість усіх піддослідних структур у різному ступені. Найбільш сильний депримуєчий ефект при цьому виявлявся по відношенню до РФ (на 31,37%, ($P < 0,05$)), менш пригнічувалась ФК (на 26,3%, ($P < 0,05$)). Спостерігалось зниження рівня збудливості ДММ на 18,9 % ($P < 0,05$) та пригнічення ЦСР – на 27,8 % ($P < 0,05$). У впливі на ДГ намітилася тільки тенденція до пригнічуючого ефекту.

Препарат порівняння, інгредієнт суміші, трамадол, після одноразового внутрішньоочеревинного введення діяв однонаправлено. Він також викликав депримуєчий ефект по відношенню до ноцицептивних структур, знижуючи рівень збудливості фронтальної зони кори (на 21,05%, ($P < 0,05$)), ДММ (на 15,8%, ($P < 0,05$)), пригнічував активуючу структуру мозку – РФ (на 31,37%, ($P < 0,05$)). Він слабкіше від комбінованого засобу пригнічував ЦСР на 17,5% ($P < 0,05$). Інший інгредієнт комбінації – дрогаверин

викликав зниження збудливості ЦСР, не змінюючи вірогідно збудливість інших структур головного мозку кролів.

При вивченні міжцентральных взаємовідносин було встановлено, що в початковому стані між усіма структурами спостерігалось взаємне реципрокне гальмування, за виключенням відносин між РФ середнього мозку й ФК. Попередня підпорогова стимуляція мезенцефалічної РФ викликала зниження порога збудливості ФК. Неокортекс, у свою чергу, спричиняв гальмівний вплив на ФК. Результати наведені в таблиці 2.

Аналізуючи в наших умовах експерименту зміни у характері інтрацентральных взаємовідносин після введення комбінації препарату трамадолу з дрогаверином, визначали послаблення активуючого впливу РФ на ФК (в 2,7 раза) й усунення кортикофугального гальмівного впливу ФК на дорзальний гіпокамп (ДГ). При цьому зменшувався депримуєчий вплив мезенцефалічної РФ на ДГ (у 2,23 раза).



Зміни збудливості структур головного мозку у кролів при введенні комбінованого препарату, що містить трамадол й дроптаверин

Примітка: ФК – фронтальна кора; РФ – ретикулярна формація; ДГ – дорзальний гіпокамп; ДММ – дорзомедіальна мигдаліна; ЦСР – центральна сіра речовина. Збудливість структур головного мозку кролика дана в процентах до початкового стану, котрий прийнятий за 100%, * - відмінність вірогідна ($P < 0,05$)

Введення трамадолу як монопрепарату послаблювало гальмівний контроль РФ середнього мозку на ДММ й ДГ, зменшувало пригнічуючий вплив ФК на ДГ (в 1,8 раза), а також активуючий вплив РФ на ФК (у 2,3 раза). Трамадол діяв як

індиферентна речовина по відношенню до взаємодії між ДГ й ФК, ДММ та ФК. Дроптаверин не впливав на внутрішньоцентральні відносини між структурами головного мозку.

Таблиця 2

Вплив комбінованого препарату, трамадолу та дроптаверину на характер інтрацентральних відносин між структурами головного мозку у кролів

Кондиціонуюче подразнення	Структури головного мозку							
	ретикулярна формація (РФ)			фронтальна кора (ФК)	дорзомедіальна мигдаліна (ДММ)		дорзальний гіпокамп	
Тестуюче подразнення Стан тварини	ФК	ДММ	ДГ	ДГ	РФ	ФК	РФ	ФК
Початковий стан	+17,91*	-9	-12,08	-22*	-28,6*	-9	+16,9*	-2,24
Трамадол (20 мг/кг)	-10,95**	-30,3**	+16,25*	-8,75*	-13*	-9,77	-15,16*	-4,23
Початковий стан	+18,49	-10,1	-18,3*	-23,06*	-22,8*	-17,98*	-14,8	-2,78
Дроптаверин (10 мг/кг)	+17,3	-7,0	-19,6	-21,2*	-20,17*	-16,04*	-6,89	+5,1
Початковий стан	+22,6*	-37,3*	-27,54*	-15,85	-13,78*	-9,62	-10,22	-1,42
Комбінований препарат (30мг/кг)	-13,07**	-28,62*	-12,37**	0	-15,65*	-0,38	-17,83*	-5

Примітка: зміни дані в процентах від початкових величин збудливості; (+) – активуючий вплив однієї структури на рівень збудливості іншої; (-) – гальмівний вплив однієї структури на рівень збудливості іншої. * - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) при порівнянні зі збудливістю до нанесення кондиціонуючого подразнення, ** - відмінності вірогідні у порівнянні з початковим станом

Ефективну дію комбінації трамадолу та дроптаверину можна пояснити, виходячи з механізму

їх анальгетичної дії. Трамадол, як наркотичний анальгетик, впливає на опіатні рецептори ан-

тиноцицептивної системи, викликаючи її стимуляцію та пригнічуючи больову імпульсацію сегментарних відділів ЦНС та тонус ноцицептивної системи. В наших експериментах було встановлено, що трамадол викликав зниження збудливості РФ, ФК, ДММ та ЦСР, істотно не впливаючи на ДГ. Така картина збудливості є наслідком характерних міжцентральных взаємовідносин, а саме гальмування РФ призводить до послаблення активності неокортексу та ДММ. Зниження збудливості околородопровідної сірої речовини можна пояснити з точки зору мозаїчності її структури, яка включає нейрони різної модальності, зв'язані як з ноци-, так і з антиноцицептивною перцепцією. Дію дротаверину можна розглядати у двох аспектах. Могутній спазмолітичний ефект, характерний для дротаверину, є джерелом антиноцицептивної дії при болях вісцерального характеру, у генезі яких основну роль грає спастичне скорочення гладенької мускулатури. Послаблення ноцицептивної імпульсації призводить до змін співвідношення балансу системи болю та антиболю, тобто до анальгетичної дії. Можливо, це знаходить своє відображення у зміні стану окремих структур головного мозку. Зокрема, в наших дослідках воно відбувалося у зниженні збудливості ЦСР. Комплексне застосування дротаверину з трама-

долом призвело до посилення зсувів, що констатувалося при призначенні монопрепаратів. У цих умовах найбільш значущих змін зазнавала збудливість, динаміка якої свідчить про синергізм дії трамадолу та дротаверину. Більш глибокий аналіз впливу дослідженої нами комбінації на ЦНС простежується при вивченні взаємодії різних структур, тобто міжцентральных відносин. Комплексний препарат здійснював істотний вплив на міжцентральных взаємовідносини РФ та неокортексу, РФ та гіпокампу, РФ та мигдалика. Зниження збудливості РФ супроводжувалося усуненням її активуючої дії на кору великих півкуль та гальмуючого - на структури лімбічної системи мозку.

ВИСНОВКИ

1. Механізми центральної дії комбінації трамадолу з дротаверином полягають у сумачії ефектів, викликаних у мозкових структурах окремими компонентами суміші.
2. Введення комбінованого препарату супроводжується зниженням збудливості ноцицептивних структур мозку (РФ, ФК, ДММ).
3. Комбінований комплексний препарат призводить до модифікації міжцентральных відносин, знижуючи ступінь змін у ФК, ДГ, ДММ під впливом активації РФ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бородин Ю.С., Крауз В.А. Роль интрацентральных и межнейронных отношений в механизме управления краткосрочной памятью // Фармакология и токсикология. – 1972. – № 5. – С. 533 – 537.
2. Волошин М.Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте. – Киев: Наук. думка, 1987. – 192с.
3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.
4. Корекція побічних ефектів наркотичних анальгетиків антиоксидантами / Н.В. Хом'як, В.І. Опришко, О.Ю. Коваленко та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11 (22). – С. 813.
5. Крауз В.А. Взаимоотношения между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти // Журн. высшей нервной деятельности. – 1974. – № 1. – С. 33 – 41.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2001.- 408с.
7. Лосев Н.А., Томилина Н.В., Бородин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ отношений между задним гипоталамусом и некоторыми струк-

- турами переднего и промежуточного мозга / // Физиол. журн. – 1972. - № 2. – С. 187 – 192.
8. Мамчур В.И. Нейрофизиологический анализ механизмов общего обезболивания и экспериментальное обоснование повышения его эффективности: Дис. д-ра мед. наук. – Л., 1988. - 385с.
9. Мамчур В.И., Мамчур В.И., Опришко В.И., Нефедов А.А. О безопасности применения нового комбинированного препарата трамадола и дротаверина // Одеський медичний журнал. – 2006. – №4 (96). – С.17-20.
10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. – Київ: 2002.-155с.
11. Опришко В.І., Мамчур В.І., Кравченко К.О. Новый комбинированный препарат зі знеболюючою та спазмолітичною активністю // Медичні перспективи. – 2007. – Т. XII, №2. – С. 9-13.
12. Трамал. Резюме научных публикаций. – М.: 1985. – 152 с.
13. Goldstein D., Meador-Woodruff J. Opiate receptor: opioid agonist-antagonist effects // Pharmacotherapy.-1991.- Vol.11, N2. – P. 164-167.
14. Millan M. Receptor opioid analgesia // J. Neuropharmacol.- 1990. –Vol. 12, N 6. – P. 199-200, 202-204, 206-607.

