

Рис. 1 Статические объемы легких у больных впервые диагностированным туберкулезом легких и здоровых лиц

ВЫВОДЫ. У больных впервые диагностированным туберкулезом легких наблюдается развитие легочной недостаточности смешанного типа с преобладанием бронхообструктивных нарушений. Об этом свидетельствует

достоверное снижение жизненной емкости легких, резервного объема вдоха, резервного объема выдоха с относительным увеличением общей емкости легких. Указанная закономерность проявляется во всех случаях у больных 1 и 2 групп, независимо от протяженности туберкулезного процесса, но в большей степени она выражена у больных распространенными формами туберкулеза легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Норе́йко Б.В. Легочно-сердечная недостаточность при туберкулезе и силикотуберкулезе легких: диссертация на соис. уч. степ. д. мед. н. / Норе́йко Борис Викторович. – К., 1975. – 421 с.
2. Норе́йко Б.В. Косвенный метод определения остаточного объема легких / Борис Норе́йко, Ю́лия Гришун // Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. - Донецьк. – 2008. – Випуск 12. – Т 1. – С.
3. Норе́йко Б.В. Клиническая физиология дыхания. / Б. Норе́йко, С. Норе́йко. – Донецк: КИТИС. - 2000. - 116 с.
4. Knudson R.I. The maximal Expiratory Flow-Volume Curve / R.I. Knudson. R.C. Slatin. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1976. –Vol. 113. – P. 587-600.

Сведения об авторах: Норе́йко Борис Викторович – д.мед.н., профессор каф. фтизиатрии и пульмонологии ДонНМУ, тел.: 94-50-87. Гришун Ю́лия Анатольевна, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ДонНМУ тел.: 94-00-65, моб. 80975945600

УДК: 615.213..615.015.2

В.И. Опрышко

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАМОДЕЙСТВИЯ КАРБАМАЗЕПИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА МОДЕЛИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключові слова: карбамазепін, тіотриазолін, судоми.

Ключевые слова: карбамазепин, тиотриазолин, судороги.

Key words: carbamazepine, tiotriazolin, convulsions.

В дослідках на моделі Гц-6 фармакорезистентних судом у білих мишей була встановлена ЕД₅₀ карбамазепіну по антиконвульсантному ефекту, що дорівнювала 50 мг/кг, та тіотриазоліну – 500 мг/кг. Комбінація двох препаратів виявляла синергізм в різних співвідношеннях. Тіотриазолін потенціював протисудомну дію карбамазепіну. Карбамазепін підсилював ефект тіотриазоліну по типу сумачії.

В опытах на модели Гц-6 фармакорезистентных судорог у белых мышей установлена ЕД₅₀ карбамазепина по антиконвульсантному эффекту, равную 50 мг/кг и тиотриазолина – 500 мг/кг. Комбинация двух препаратов проявляла синергизм в различных соотношениях. Тиотриазолин потенцировал противосудорожное действие карбамазепина. Карбамазепин усиливал эффект тиотриазолина по типу суммации.

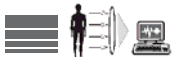
In experiences on Hz-6 model pharmacorezistant convulsions at white mice it is found ED₅₀ carbamazepine anticonvulsant effect, equal 50 mg/kg and tiotriazolin - 500 mg/kg. The combination of two preparations has shown synergism in various relation. Tiotriazolin was potentialing anticonvulsant carbamazepine action. Carbamazepine strengthened effect tiotriazolin on type the summation.

Несомненно, монотерапия с помощью общепринятых противоэпилептических препаратов (АЭП) остается предпочтительным подходом в лечении пациентов, страдающих эпилепсией [1, 2]. Однако, несмотря на оптимальный выбор и правильное применение имеющих в наличии АЭП, у 30% пациентов отмечается резистентность как к традиционным, так и к новым АЭП [3, 4]. В таких случаях, дополнительное применение второго АЭП к используемой монотерапии представляется более адекватным фармакотерапевтическим режимом [5, 6, 7]. В клинической практике, адекватная комбинация двух АЭП имеет преимущество в тех случаях, если она позволяет достичь полного контроля судорог и одновременно при этом не отмечается возрастания риска развития побочных эффектов [8].

Сегодня появляется все больше сведений, указывающих на то, что рациональная комбинированная фармако-

терапия резистентных форм эпилепсии должна учитывать два аспекта: результаты экспериментальных исследований на животных [9, 10, 11] и теоретические предпосылки относительно механизмов действия некоторых комбинаций АЭП [12]. Очевидно, подбор наиболее рациональной комбинации мог бы быть осуществлен в результате клинических испытаний, однако тестирование эффектов комбинированного применения АЭП первоначально в клинической практике неприемлемо с этической точки зрения.

Карбамазепин (КБЗ) и его новое производное окскарбамазепин (10-кето-карбамазепин) являются препаратами выбора и широко применяются в терапии парциальных форм эпилепсий с наличием или отсутствием вторичной генерализации, а также при клонико-тонических формах эпилепсии [13, 14]. По данным некоторых авторов, ОКБЗ, как производное КБЗ, оказывает менее выраженные по-



бочные эффекты и имеет больший защитный индекс, по сравнению с родственным препаратом – КБЗ [15, 16]. Представляется целесообразным, дальнейший поиск путей повышения эффективности и снижения нейротоксических эффектов КБЗ.

Целью настоящей работы явилось исследование противосудорожных эффектов карбамазепина и тиотриазолина при их раздельном и сочетанном применении в условиях модели 6-Гц-вызванной судорожной активности. Последнее является весьма важным, так как большинство ранее проведенных исследований по изучению эффектов комбинаций АЭП осуществлялось в условиях моделей максимальных электрошоковых или коразоловых судорог. Несмотря на то, что все современные АЭП (за исключением бромидов и фенобарбитала) были открыты благодаря использованию указанных двух скрининговых моделей, эти модели не являются адекватными для осуществления исследований по подбору оптимальных комбинаций двух АЭП для лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. Поэтому в настоящем исследовании использована модель 6-Гц-вызванных судорог, являющаяся одной из немногих адекватных моделей резистентных судорог [17]. Для определения типа взаимодействия между КБЗ и тиотриазолином использовали так называемый подпороговый метод [10, 18, 19]. При этом исследуют влияние фиксированной (субпороговой) дозы одного препарата на противосудорожные эффекты другого препарата. Если тестируемое соединение снижает среднеэффективную дозу (ЕД 50) другого АЭП, то в этом случае говорят о положительном влиянии комбинации двух АЭП, так как такая комбинация позволяет уменьшить дозы каждого из препаратов.

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на мышах-самцах линии СВА массой 20-25 г. Животные содержались в индивидуальных боксах со свободным доступом к пище и воде, с естественной сменой света и темноты. Модель 6-Гц-вызванных, судорог формировали путем транскорнеальной стимуляции электрическим током (частотой 6 Гц, силой 32 мА и продолжительностью 0,2 мс прямоугольными стимулами на протяжении 3 с) [20]. В качестве генерирующего стимулятора использовали "Grass S48", предварительно нанося на роговицу 0,2% лидокаин и 0,9% раствор NaCl. Регистрировали число мышей с наличием либо отсутствием судорог: замираний, клонусов передних конечностей, дрожанием вибрисс или тонуса хвоста и общую продолжительность судорог [20]. Тестируемые препараты растворяли в 0,9% растворе NaCl и вводили внутривентриально в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела (карбамазепин за 15 мин, тиотриазолин – за 30 мин до тестирования). Время исследования эффектов основывалось на данных о пике их противосудорожной активности, описанной в литературе [21]. Животным контрольной группы внутривентриально вводили аналогичный объем физиологического раствора. Контрольная группа включала не менее 10 животных.

В соответствии с целью работы экспериментальные исследования выполнены в два этапа:

I. Определение среднеэффективной противосудорожной дозы (ЕД₅₀) карбамазепина и тиотриазолина на модели 6-Гц-вызванной судорожной активности в 5-8 группах

мышей (по 10 животных в каждой группе):

1. Карбамазепин (28,0; 48,0; 68,0; 88,0; 108,0 мг/кг внутривентриально)

2. Тиотриазолин (25,0; 50,0; 100,0; 200,0; 400,0; 600,0; 800,0 мг/кг внутривентриально)

II. Исследование противосудорожных эффектов при сочетанном применении карбамазепина и тиотриазолина:

1. Карбамазепин в дозе эквивалентной ЕД₂₀₋₂₅ (22,0 мг/кг) и тиотриазолин в дозах, эквивалентных ЕД₂₀₋₅₀ (156,0; 241,0; 349,0 мг/кг).

2. Тиотриазолин в дозе эквивалентной ЕД₂₀₋₂₅ (247,0 мг/кг) и карбамазепин в дозах, эквивалентных ЕД₂₀₋₅₀ (20,0; 30,0; 40,0 мг/кг).

Для каждой дозы использовали по 10 мышей в группе. Расчет ЕД₅₀ и 95% доверительного интервала осуществляли по методике Литчфилда и Вилкоксона [22]. Выраженность противосудорожных эффектов в условиях сочетанного применения препаратов определяли с помощью метода линейной регрессии [23]. Статистический анализ различий между теоретическим (расчетным) и экспериментальными эффектами осуществляли с помощью 1-вариантной АНОВы с пост-хок тестом Ньюмана-Кулза [24, 25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение среднеэффективных доз карбамазепина и тиотриазолина

У всех мышей контрольной группы (введение физиологического раствора) отмечались судорожные реакции под влиянием электростимуляции током частотой 6-Гц и силой 32 мА, что соответствует ранее полученным результатам [20, 26]. Карбамазепин оказывал дозо-зависимые противосудорожные эффекты (табл. 1). ЕД₅₀ карбамазепина в условиях этой модели составляла $50,6 \pm 12,2$ мг/кг.

Тиотриазолин в дозе 25,0 мг/кг не оказывал противосудорожного действия. В дозе 100,0 - 800,0 мг/кг отмечались противосудорожные эффекты тиотриазолина (табл. 1). ЕД₅₀ тиотриазолина составила $493,8 \pm 79,4$ мг/кг. Таблица 1

Определение ЕД₅₀ карбамазепина и тиотриазолина

Препарат	Дозы, мг/кг	Отношение числа мышей защищенных от судорог к общему числу животных
Карбамазепин	28,0	3/10
	48,0	5/10
	68,0	6/10
	88,0	7/10
	108,0	7/10
ЕД ₅₀ (M±m)		50,6±12,2
Тиотриазолин	25,0	0/10
	50,0	1/10
	100,0	1/10
	200,0	2/10
	300,0	3/10
	400,0	4/10
	600,0	6/10
	800,0	7/10
ЕД ₅₀ (M±m)		493,8±79,4



Исследования эффектов сочетанного применения карбамазепина и тиотриазолина

Взаимодействие карбамазепина и тиотриазолина. В группе мышей, которым вводили карбамазепин (22,0 мг/кг, эквивалент ED_{25}) и тиотриазолин (156,0 мг/кг, эквивалент ED_{20}) судорожные реакции отсутствовали у 6 из 10 животных (табл. 2). Таким образом, реальная экспериментальная ЕД в этом соотношении двух препаратов составила 60%, что существенно больше, чем ожидаемая (теоретическая) – $ED = 45\%$ ($P < 0,05$). Сходные синергичные эффекты отмечались также в других соотношениях доз карбамазепина и тиотриазолина (Табл. 2).

Таблица 2

Взаимодействие карбамазепина и тиотриазолина

Дозы, мг/кг	Отношение числа защищенных от судорог к общему числу мышей в группе
Карбамазепин 22,0 мг/кг + тиотриазолин 156,0 мг/кг	6/10
Карбамазепин 22,0 мг/кг + тиотриазолин 241,0 мг/кг	7/10
Карбамазепин 22,0 мг/кг + тиотриазолин 350,0 мг/кг	8/10
Карбамазепин ED_{25} (22,0 мг/кг) + тиотриазолин ED_{20} (156,0 мг/кг)	Экспериментальная ЕД = 60 Теоретическая ЕД = 45
Карбамазепин ED_{25} (22,0 мг/кг) + тиотриазолин ED_{30} (241,0 мг/кг)	Экспериментальная ЕД = 70 Теоретическая ЕД = 55
Карбамазепин ED_{25} (22,0 мг/кг) + тиотриазолин ED_{40} (349,0 мг/кг)	Экспериментальная ЕД = 80 Теоретическая ЕД = 65

Взаимодействие тиотриазолина и карбамазепина. В группе животных, которым вводили тиотриазолин (247,0 мг/кг, эквивалент ED_{25} в сочетании с карбамазепином в дозах 20,0-40,0 мг/кг – эквивалент ED_{20-40}) не выявлено существенных различий между теоретическим и экспериментальным значением эффективных доз (табл. 3), что свидетельствует о простом суммировании противосудорожных эффектов двух препаратов.

Таблица 3

Взаимодействие тиотриазолина и карбамазепина

Дозы, мг/кг	Отношение числа защищенных от судорог к общему числу мышей в группе
Тиотриазолин 247,0 мг/кг + карбамазепин 20,0 мг/кг	6/10
Тиотриазолин 247,0 мг/кг + карбамазепин 30,0 мг/кг	7/10
Тиотриазолин 247,0 мг/кг + карбамазепин 40,0 мг/кг	8/10
Тиотриазолин ED_{25} (247,0 мг/кг) + карбамазепин ED_{20} (20,0 мг/кг)	Экспериментальная ЕД = 50 Теоретическая ЕД = 45
Тиотриазолин ED_{25} (247,0 мг/кг) + карбамазепин ED_{30} (30,0 мг/кг)	Экспериментальная ЕД = 60 Теоретическая ЕД = 55
Тиотриазолин ED_{25} (247,0 мг/кг) + карбамазепин ED_{40} (40,0 мг/кг)	Экспериментальная ЕД = 70 Теоретическая ЕД = 65

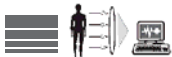
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты приведенных исследований показали, что ED_{50} карбамазепина (КБЗ) в условиях 6-Гц-вызванных судорог составила $\approx 50,0$ мг/кг и была почти в 5 раз больше, чем на модели максимальных электрошоковых су-

дорог, что соответствует результатам исследований других авторов [20, 26]. ED_{50} тиотриазолина составила 493,8 мг/кг. В этой дозе отмечался седативный эффект у мышей. Однако, следует подчеркнуть, что в условиях этой модели большинство общепринятых и новых антиэпилептических препаратов (АЭП) также требуют значительно-го увеличения дозы для достижения противосудорожного эффекта или вовсе не оказывают последнего.

Общепринято, что подпороговый метод основан на определении эффектов исследуемого соединения или препарата (введенного в фиксированной подпороговой дозе) на протективное действие АЭП в условиях химически или электрически-вызванных судорог. Если исследуемое соединение существенно снижает показатель ED_{50} АЭП, то можно заключить, что тестируемое соединение взаимодействует с АЭП. Очевидно также, что дополнительный препарат, который сам может не обладать противосудорожной активностью, тем не менее, может оказывать влияние на концентрацию в крови АЭП или другие фармакокинетические параметры, обуславливающие наблюдаемое взаимодействие АЭП. Как следствие, исследуемый препарат может потенцировать, ослаблять или не оказывать влияние на противосудорожные эффекты АЭП. В соответствии с определением, представленным многими авторами [23, 27, 28], аддитивный или эффект суммирования основывается на результатах наблюдения, когда эффект комбинированного действия двух препаратов равен сумме эффектов раздельного применения препаратов. В наших исследованиях, взаимодействие между карбамазепином и тиотриазолином во всех исследуемых соотношениях доз КБЗ и тиотриазолина отчетливо указывает на потенцирование противосудорожного действия карбамазепина под влиянием тиотриазолина в условиях модели фармакорезистентных судорог.

Фармакологический механизм действия КБЗ основан на способности препарата существенно редуцировать высокочастотную импульсную активность нейронов вследствие блокирования потенциал-зависимых Na-каналов и усиления токов K^+ [9, 29]. Кроме того, КБЗ модулирует активность L-типа Ca^{++} -каналов и увеличивает уровень серотонина [30]. Тиотриазолин является мощным антиоксидантом [31]. Известно, что в относительно больших дозах другой антиоксидант – витамин Е оказывает противосудорожное действие и усиливает эффекты общепринятых АЭП [32, 33]. Возможно, снижение уровня ПОЛ в нейрональных мембранах, происходящее под влиянием тиотриазолина, создает благоприятные условия для реализации противосудорожных эффектов КБЗ, что и обуславливает природу синергичного типа взаимодействия КБЗ и тиотриазолина. В соответствии с данными Deckers и соавт. [10] синергизм во взаимодействии АЭП встречается, как правило, в тех случаях, когда препараты, входящие в комбинацию имеют принципиально различные механизмы противосудорожного действия. Суммация эффектов или аддитивное действие отмечается в условиях, когда комбинируемые препараты имеют сходные механизмы.



Представляет существенный интерес тот факт, что потенцирование эффектов КБЗ под влиянием тиотриазолина отмечено в условиях модели фармакорезистентных судорог. Возможно, в условиях других моделей и других соотношениях доз двух препаратов будут получены иные результаты, и это составляет задачу будущих исследований.

Механизмы возникновения фармакорезистентности сегодня интенсивно исследуются. Показано, что свойства потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов существенно изменены в гиппокампе пациентов с резистентной эпилепсией [34, 35, 36], что, возможно, объясняет утрату терапевтической эффективности большинства АЭП. Wadman и соавт. [37] показали, что модулирующие эффекты КБЗ на ионные токи натрия в гиппокампальных нейронах, существенно ухудшились в тканях, резецированных у пациентов с резистентной формой височной эпилепсии.

Другой подход, объясняющий развитие резистентности к действию большинства АЭП, имеющих различные механизмы действия, основывается на представлениях, что АЭП не способны достичь необходимой концентрации в паренхиме мозга, несмотря на адекватный уровень их в плазме крови. Tishler и соавт. [38] первыми показали, что в мозге большинства пациентов с фармакорезистентной эпилепсией отмечается значительно более выраженная экспрессия так называемого multiple drug resistance gene (MDR1), который кодирует multidrug transporter P-glycoprotein (P-gp). Иммуногистохимические исследования P-gp выявили его большое содержание в эндотелии и астроцитах капилляров мозга пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Авторы предположили, что P-gp может играть клинически значимую роль в ограничении доступа АЭП в ткань мозга и тем самым обуславливать развитие резистентности у пациентов к фармакотерапии. В последующем эти результаты получили подтверждение в других лабораториях [39, 40] и в дополнение к P-gp, чрезмерная экспрессия других универсальных белковых переносчиков была выявлена в тканях мозга при фармакорезистентной эпилепсии. Группа профессора Loshner сегодня интенсивно проводит исследования, направленные на преодоление резистентности путем включения в терапию ингибиторов P-gp или MRP. Можно полагать, что включая в комплексную терапию эпилепсии антиоксидантов в частности, тиотриазолина, вызывая стабилизацию билипидного слоя нейрональных мембран эпилептизированных нейронов, будет также способствовать повышению эффективности АЭП. В настоящем исследовании, такая возможность показана в отношении КБЗ на модели 6-Гц-вызванных судорог, что позволит уменьшить дозу КБЗ без снижения его противосудорожной активности и тем самым снизить нейротоксические эффекты КБЗ.

ВЫВОДЫ:

1. Карбамазепин оказывает противосудорожные эффекты на модели 6-Гц-вызванных судорог, его $ED_{50} = 50,5$ мг/кг, что значительно выше его ED_{50} в условиях максимальных электрошоковых судорог.

2. Тиотриазолин оказывает противосудорожные эффекты в относительно больших дозах, его $ED_{50} = 493,8$ мг/кг. (В этой дозе отмечаются такие эффекты тиотриазолина

как сонливость, вялость, гипокинезия).

3. Тиотриазолин потенцирует противосудорожные эффекты карбамазепина на модели фармакорезистентных судорог, вызванных путем электростимуляции током частотой 6-Гц. При этом отмечается синергизм в противосудорожном действии во всех исследуемых соотношениях доз препаратов.

4. При исследовании влияния карбамазепина на противосудорожные эффекты тиотриазолина отмечается простое суммирование их противосудорожных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds E.H., Shorvon S.D. Single drug or combination therapy for epilepsy? // *Drugs*. - 1981. - Suppl. 21. - P. 374-382.
2. Perruca E. Pharmacologic advantages of antiepileptic drug monotherapy // *Epilepsia*. - 1997. - V.38. - P.6-8.
3. Loscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs // *Epilepsy Res.* - 2002. - Vol.50. - №1-2. - P.3-16.
4. Kramer G. The limitations of antiepileptic drug monotherapy // *Epilepsia*. - 1997. - V.38. - P. 9-13.
5. Patsalos P.N., Sander J.W. Newer antiepileptic drugs - towards an improved risk-benefit ratio // *Drug Safety*. - 1994. - V.11. - P. 37-67.
6. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med*. - 2000. - Vol.342. - №5. - P.314-319
7. Brodie M.J. Do we need any more new antiepileptic drugs? // *Epilepsy Res.* - V.45 - P.3-6
8. Perucca E. Pharmacological principles as a basis for polytherapy. *Acta Neurol. Scand.* - 1995. - V.162. - P. 31-34.
9. White H.S. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs // *Epilepsia*. - 1997. - V.38. - P.9-17.
10. Deckers C.L.P., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed // *Epilepsia*. - 2000. - V.41. - P.1364-1374.
11. Czuczwar S. J., Borowicz K. K. Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence // *Epilepsy Res.* - 2002. - V. 52. - P. 15-23.
12. Schmidt D. Modern management of epilepsy: rational polytherapy // *Baillieres Clin. Neurology*. - 1996. - V.5. - P.757-763
13. Reinikainen K.J., Keranen T., Halonen T., Komulainen H. et al. Comparison of oxcarbamazepine and carbamazepine: a double-blind study // *Epilepsy Res.* - 1987. - V. 1. - P. 284-289.
14. Dam M., Ekberg R. A double-blind study comparing oxcarbamazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy // *Epilepsy Res.* - 1989. - V.3. - P.70-76
15. Barcs G., E.B. Walker, C.E. Elger, A. Scaramelli, L. Kramer and J. D'Souza. Oxcarbazepine Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial in Refractory Partial Epilepsy // *Epilepsia*. - 2000. - V. 41, N.12. - P.464-483.
16. Christie, W, G Kramer, U Vigonius, H Pohlmann, B.J Steinhoff, M.J Brodie, and A Moore. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsy Res.* - 1997. - V. 26(3). - P. 451-60.
17. Loshner W. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations // *Epilepsy Res.* - V. 2. - P. 145-181
18. Roks G., Deckers C.L., Meinardi H. Effects of polytherapy compared with monotherapy in antiepileptic drugs: an animal study // *Pharmacol. Exp. Ther.* - 1999. - V. 288. - P. 472-477.
19. Luszczycki J.J., Czuczwar S.J. Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice // *Epilepsia*. - 2003. - V. 44. - P. 1001-1011.
20. M.E. Barton, B.D. Klein, H.H. Wolf, H.S. White. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy // *Epilepsy Res.* - 2001. - V.47. - P.217-227.
21. Ferrendelli J.A. Pharmacology of antiepileptic drug polypharmacy // *Epilepsia*. - 1999. - V.40. - P.81-88.
22. Litchfield. J. T., Wilcoxon F A. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // *J. Pharmacol. Exp.* - 1949. -



Ther. 96.- P. 99-113. (Wilcoxon, F. Individual comparisons by ranking methods // Biometrics Bulletin.- 1945.-V.1.- P. 80-83.

23. Tallarida R.J.. Statistical analysis of drug combinations for synergism // Pain .- 1992.- V. 49.- P. 93-97.

24. Newman D. The Distribution of Range in Samples from a Normal Population, Expressed in Terms of an Independent Estimate of Standard Deviation // Biometrika.- 1939.- V.31.- P. 20-30.

25. Keuls M. Use of the "Studentized Range" in Connection with an Analysis of Variance // Euphytica.- 1952.- V.1.- P.112-122.

26. Волошенко Д.Б., Шандра П.А., Кащенко О.А. Изоболографический анализ взаимодействия МИГУ-5 с общепринятыми и новыми противосудорожными препаратами в условиях модели 6-Гц-вызванных судорог у мышей // Одесский медицинский журнал.- 2007.- № 1 (99) – С. 30-35.

27. Leach J.P. Anticonvulsant polypharmacy: focus on synergy // CNS Drugs.- 1997.- V.8.- P. 366-375.

28. Berenbaum M.C. What is synergy? // Pharmacol. Rev. – 1989.- V. 41. – P.93-141.

29. R.L. Macdonald and K.M. Kelly. Antiepileptic drugs mechanisms of action // Epilepsia.- 1999.- V. 40.- P.1471-1483

30. Schachter S. C. Review of the mechanisms of action of antiepileptic drugs // Cns. Drugs.- 1995.-V. 4.- P. 469 - 474.

31. Fomochkin I.I., Kazakova V.V., Kolbasin P.N. Clinical effectiveness of trental and thiotriazolium in the treatment of acute pancreatitis // Klin Khir.- 1999.- V.10. – P. 10-18.

32. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А. Влияние диазепам, карбамазепина, вальпроата натрия и их сочетаний с витамин-

ными препаратами на эпилептическую активность // Бюлл. Эксперим. биологии и медицины. – 1985.- №11. – С.545-547.

33. Шандра А.А., Крыжановский Г.Н. Антиэпилептические эффекты синтетических фармакологических средств и витаминных препаратов при их сочетанном применении // Журнал невропатолог. и психиатрии -1964. – №6. – С.899-903.

34. Beck H., Steffens R. Heinemann U. et al. Properties of voltage-activated Ca²⁺ currents in acutely isolated human hippocampal granule cells // J. Neurophysiology. – 1997. – V.77. – P. 1526-1537.

35. Beck H.; Steffens, R.; Heinemann, U. und Elger, C.E. Voltage-dependent Ca²⁺ currents in epilepsy.- Epilepsy Research.- 1998.- V. 32.- P. 321-332.

36. Reckziegel G., Beck h.m McIntyre D.C. Electrophysiological characterization of Na⁺ currents in acutely isolated human hippocampal dentate granule cells // J. Physiol. V. 509. – P. 139-150

37. Wadman W.J., Vreugdenhil M. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis // Epilepsia. – 1999. – V.40.- P.1512-1522.

38. Tishler D.M., Weinberg K.T., Hinton D.R. et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy // Epilepsia.-V.36.-P.1-6.

39. Losher W., Hoffmann K., Gastens A., Volk A.. Expression of the multidrug transporter MRP2 in the blood-brain barrier after pilocarpine-induced seizures in rats.// Epilepsy Res.-2006.- V.7. – P.132-138.

40. W. Losher, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs // J.Pharmacology. Exp. Therap.– 2002.–V. 301.- P. 7-14.

УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1]-097-085

Н.П. Ратушняк

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології.

Ключові слова: імунний статус, ліпідний обмін, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця.

Ключевые слова: иммунный статус, липидный обмен, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

Key words: immune status, lipid metabolism, ischemic heart disease, and essential hypertension

Целью исследования было установить влияние аторвастатина на иммунный статус и липидный обмен у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Обследовано 23 больных со стенокардией напряжения II-III функционального класса и 29 больных с сочетанием стенокардии напряжения и гипертонической болезни. Всем пациентам выполнена иммунограмма, липидограмма с определением общего холестерина (ХСобщ), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), определено содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровень цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10) в сыворотке крови. Установлено, что адекватная регулярная противогипертензивная и/или антиангинальная терапия с обязательным включением аторвастатина в течение 6 месяцев способна существенно повлиять на состояние клеточного иммунитета (увеличить уровень лимфоцитов, главным образом за счет Т-лимфоцитов хелперов, повысить фагоцитарную активность моноцитов), а также существенно снизить уровень ЦИК, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и увеличить содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в сыворотке крови.

The purpose of the study was to establish atorvastatin influence on immune status and lipid metabolism in patients with ischemic heart disease accompanied by essential hypertension. 23 patients with angina pectoris (II-III functional class) and 29 patients with angina pectoris accompanied by essential hypertension were examined. Immunogram, circulating immune complexes, cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-10) serum blood level, serum content of total cholesterol, cholesterol of high- and low-density lipoproteins, triglycerides were determined. It was established that adequate antihypertensive and antianginal treatment with atorvastatin inclusion during 6 months significantly influence cellular immunity (increasing lymphocytes level, predominantly T-helpers, and phagocytes activity), decreases serum blood level of circulating immune complexes, pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) and increases serum blood level of anti-inflammatory cytokines (IL-10).

На сегодняшний день рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии инициирует более глубокое изучение механизмов атерогенеза и путей их коррекции. Все больше научных работ посвящены исследованиям иммунных механизмов в формировании и прогрессировании различных форм ишемической болезни сердца. Так, некоторыми авторами продемонстрированы изменения уровня С-реактивного белка, ЦИК, ряда цитокинов при дестабилизации ИБС [1, 2]. Однако убедительных данных о характере иммунологических из-

менений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с эссенциальной гипертензией в настоящее время нет [3].

В ряде исследований было продемонстрировано, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метил глутарил коэнзим-А-редуктазы (статины) не только способствуют нормализации липидного обмена у больных с гиперхолестеринемией, но и обладают целым рядом плейотропных эффектов [6, 8, 11, 13]. В частности, продемонстрировано обратное развитие эндотелиальной