



В.И. Опришко

**ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ПРЕПАРАТА***Днепропетровская государственная медицинская академия,  
НПО «Фарматрон»***Ключові слова:** карбамазепін, тіотриазолін, комбінований препарат, анальгезія, підвищена судомна готовність мозку.**Ключевые слова:** карбамазепин, тиотриазолин, комбинированный препарат, анальгезия, повышенная судорожная готовность мозга.**Key words:** carbamazepine, tiotriazoline, combine preparation, analgesia, raise convulsive readiness of brain.

На тваринах з підвищеною судомною готовністю мозку в різних альгометричних тестах показано анальгетичний ефект комбінованого препарату, що містить карбамазепін та тіотриазолін у співвідношенні 3:2, який за силою дії перевершує препарати-референти-компоненти суміші карбамазепін та тіотриазолін. Зроблено припущення, що даний комбінований препарат є перспективним лікарським засобом при болях центрального й периферичного походження в умовах підвищеної судомної готовності мозку.

На животних с підвищеною судорожною готовністю мозгу в різних альгометричних тестах показан анальгетический ефект комбінованого препарату, що містить карбамазепін та тиотриазолін в співвідношенні 3:2, який по силі дії перевершує препарати-референти-компоненти суміші карбамазепін та тиотриазолін. Сделано предположение, что данный комбинированный препарат является перспективным лекарственным средством при болях центрального и периферического происхождения в условиях повышенной судорожной готовности мозга.

In the experiments on white rats with raise convulsive readiness of brain the analgesic effect of combine preparation – carbamazepine with tiotriazoline in relation 3:2 was determined. The action of combination was significantly surpassed of its components. The developing combine remedy is perspective in therapy of different pain syndromes during raise convulsive activity.

Среди различных антиэпилептических средств одним из наиболее активных и хорошо зарекомендовавших себя на практике является карбамазепин. Оценивая сложный симптомокомплекс фармакодинамики карбамазепина, необходимо подчеркнуть удачное сочетание различных сторон его действия, что определяет большую привлекательность этого препарата для терапии такого заболевания как эпилепсия, требующего длительного систематического лечения. Однако особый интерес представляет вопрос об анальгетических свойствах карбамазепина. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о большой распространенности болевых синдромов различного происхождения в США, странах западной Европы, России, Украине, встречаемость которых варьирует от 40% до 80% и продолжает нарастать в связи с ростом травматизма [6]. Необходимо учесть, что 2-3% больных эпилепсией испытывают боли во время ауры (преиктальная боль) или парциальных судорог (иктальная боль). Поэтому такое значение имеют данные о болеутоляющей активности антиконвульсантов. Так в опытах на крысах линии Вистар было показано, что профилактическое введение карбамазепина оказывало антиноцицептивный эффект при термическом раздражении (hot plate) и такой же по направленности эффект карбамазепина наблюдался в отношении «уксуснокислых болевых корчей» у мышей. Анальгетическое действие антиконвульсанта было зарегистрировано и на модельных опытах при электростимуляции зубной пульпы крыс [9].

Клинические наблюдения полностью согласуются с экспериментальными находками. Эффективность карбамазепина доказана при невралгии тройничного нерва, фантомно-болевым синдроме [6]. Положительный эффект от введения карбамазепина был установлен при мононейропатиях [1], поражении языкоглоточного нерва [2], диабетической полинейропатии [6, 10], а также при рассеянном склерозе. Можно считать, что антиконвульсант, снижая гипервозбудимость в нейронах ЦНС и ингибируя эктопические разря-

ды в поврежденных нервах, выступает в качестве препарата патогенетической, а не только симптоматической терапии при нейрогенных болевых синдромах. Следует отметить, что предотвращение спонтанной генерации эктопических импульсов достигается при более низкой (в 2-3 раза) концентрации, чем это необходимо для блокады нормальных импульсов в неповрежденном нерве [6].

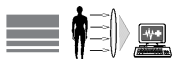
Перспективными являются комбинации антиоксидантов и противосудорожных средств. Такой подход позволяет снизить дозу средств традиционной терапии и уменьшить их побочные эффекты.

**ЦЕЛЮ** нашего **ИССЛЕДОВАНИЯ** мы выбрали изучение анальгетической активности совместного применения антиконвульсанта карбамазепина и антиоксиданта тиотриазолина.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Наши исследования проведены на 40 белых нелинейных крысах массой 180-220 г и 40 мышях массой 18-22 г, случайным образом разбитых на группы (опытную, контрольную и две сравнения - по 10 животных в каждой), содержащихся в стандартных условиях вивария [3, 8]. Опытным животным внутрижелудочно вводили таблетки по 300 мг, содержащие 150 мг карбамазепина, 100 мг тиотриазолина, 50 мг вспомогательных веществ (производства «КМП», г. Киев совместно с НПО «Фарматрон», г. Запорожье), растертые в ступке с 1% крахмальной слизью в виде суспензии таблеточной массы в дозе 30 мг/кг (объемом до 0,8 мл - мышам, объемом до 2 мл - крысам), таблетки карбамазепина (производства «КМП», г. Киев) в дозе 15 мг/кг, таблетки тиотриазолина (производства «КМП», г. Киев) в дозе 10 мг/кг, контрольным – внутрижелудочно 1% крахмальную слизь в аналогичном объеме.

Для оценки антиноцицептивной активности исследуемого комбинированного препарата были использованы альгометрические тесты, основанные на сомато-сенсорных реакциях животных с применением термического, элект-



трического и химического раздражителей. В первых двух случаях изучался сложный рефлекторный ответ, в формировании которого принимают участие различные уровни регуляции ЦНС как надсегментарного, так и сегментарного плана. Третья методика позволяла определить периферический компонент анальгетического действия. Исследования изменения порога болевого реагирования при высокой судорожной готовности мозга проведены на крысах, у которых была выработана модель аудиогенных судорог. Реакцию животных оценивали в баллах по шкале, разработанной Крыжановским А.Н., Шандрой А.А [5]. Из тестируемых животных было сформировано 2 группы по 20 крыс каждая:

1-ая группа – животные с высоким порогом аудиогенных судорог (0 баллов, контроль);

2-ая группа – животные с выраженной эпилептиформной реакцией и, соответственно, высокой аудиогенной судорожной готовностью (3-4 балла).

При использовании метода электрического раздражения хвоста крысы стальные игольчатые электроды (диаметром 0,5 мм) с фиксированным межэлектродным расстоянием (10 мм) вводились под кожу дистальнее 1 см от корня хвоста. Оценку болевой чувствительности осуществляли спустя 2-3 мин. (животное успокаивается), 30, 60, 90 и 120 мин по появлению голосовой реакции (писк, вокализация) в ответ на постепенно нарастающее электрическое раздражение от электростимулятора ЭСЛ-1. Длительность каждого раздражения не превышала 1 сек. [3].

На модели термораздражения хвоста крыс использовалась горячая вода с  $t=60^{\circ}\text{C}$  и подсчитывалось время, соответствующее реакции в секундах (вытягивание хвоста из воды). Регистрация порога болевой чувствительности производилась в течение 2-х часов через каждые 30 мин. в опытных и контрольных группах животных [3].

Корчи вызывали 0,6% раствором уксусной кислоты из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного, который вводили внутривентриально через 60 мин. после внутривентриального введения комбинированного препарата и препаратов сравнения. За животными наблюдали в течение 20 минут, на протяжении которых подсчитывали количество корчей [3].

Исследования проводились согласно этическим требованиям по исследованию экспериментальной боли у животных с сохранением сознания, утвержденных Комитетом по экспериментальным исследованиям и этическим проблемам Международной Ассоциации изучения боли (IASP) [4].

Данные экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики ( $t$ -тест с одинаковыми дисперсиями) с помощью персональной компьютерной техники – Intel Pentium IV и программы Excel 98. Достоверность полученных результатов оценивали, используя параметрический критерий  $t$  Стьюдента в вычислениях [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показали, что реакция животных с повышенной судорожной готовностью на болевое раздражение возникала при более высокой интенсивности стимуляции (табл. 1). Можно видеть, что величина переменного

тока, вызывающая ответную реакцию в виде вокализации при электрокожном раздражении корня хвоста у интактных крыс была  $1,76 \pm 0,09$  мА, у крыс с повышенной судорожной готовностью мозга –  $2,29 \pm 0,04$  мА, т.е. на 30% выше. Аналогичные изменения наблюдались в тесте термораздражения корня хвоста крысы.

Таблица 1

Особенности реакции на болевое раздражение электрическим током и термическое раздражение у животных с повышенной судорожной готовностью мозга

Группы (N=20)	Стат. показатели	Порог болевой реакции (мА) при электрокожном раздражении хвоста	Порог болевой реакции (мА) при термическом раздражении хвоста
Контроль	M $\pm m$	1,76 $\pm 0,09$	2,31 $\pm 0,06$
Крысы с повышенной судорожной готовностью	M $\pm m$ %	2,29 $\pm 0,04$ + 30,0%*	3,08 $\pm 0,36$ + 25,0%*

Примечание: \* -  $P \leq 0,05$ , различие достоверно по сравнению с контролем.

Исследования электрораздражения корня хвоста показали, что через полчаса введения животным с повышенной судорожной готовностью мозга карбамазепина (15 мг/кг) болевой порог повысился на 26,8% ( $P \leq 0,05$ ), достигнув максимума к 60-й минуте (40,8% ( $P \leq 0,05$ )) и снижаясь в дальнейшем. Антиоксидант тиотриазолин (10 мг/кг) проявлял достоверные анальгетические свойства только по истечении часа после внутри-желудочного введения (+31,7% ( $P \leq 0,05$ )) (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

Влияние исследуемых таблеток на болевой порог в тесте электрокожного раздражения хвоста крысы с повышенной судорожной готовностью мозга

Группы животных (N=10)	Показатели	Первичная защитная реакция (реакция вокализации), мА				
		ИФ	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
крахмальную слезь (контроль)	M $\pm m$ % изм. от ИФ	2,2 $\pm 0,1$	2,3 $\pm 0,1$ 5,5%	2,4 $\pm 0,1$ 10,1%	2,3 $\pm 0,1$ 6,0%	2,2 $\pm 0,1$ -0,9%
карбамазепин 15 мг/кг	M $\pm m$ % изм. от К	2,1 $\pm 0,1$	2,7 $\pm 0,2$ 26,8%*	3,0 $\pm 0,2$ 40,8%*	2,8 $\pm 0,2$ 32,4%*	2,6 $\pm 0,2$ 19,7%
тиотриазолин 10 мг/кг	M $\pm m$ % изм. от К	2,1 $\pm 0,1$	2,4 $\pm 0,2$ 14,6%	2,7 $\pm 0,2$ 31,7%*	2,4 $\pm 0,1$ 17,1%	2,2 $\pm 0,2$ 7,3%
Исследуемые таблетки 30 мг/кг	M $\pm m$ % изм. от К	2,1 $\pm 0,2$	2,9 $\pm 0,3$ 38,1%*	3,6 $\pm 0,2$ 70,0%*	3,3 $\pm 0,3$ 55,7%*	2,9 $\pm 0,3$ 37,1%*

Примечание: в таблице изменения показателей животных поданы в процентах от исходных величин, которые приняты за 100%. (+) - повышение, (-) - снижение.

\* - отличия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

ИФ – исходный фон

Обезболивающее действие исследуемого комбинированного препарата карбамазепина с тиотриазолином проявлялось сильнее. Так, уже через 30 минут после введения

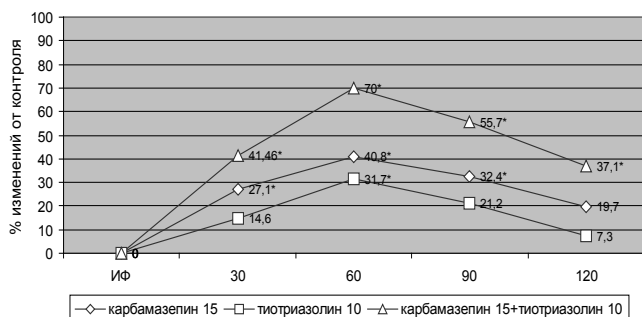
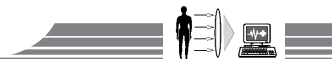


Рисунок 1. Изменения анальгетической активности (реакция вокализации у крыс) после однократного введения таблеток карбамазепина с тиотриазолином.

Примечание: \* - отличия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

таблеток ноцицептивная чувствительность у животных снизилась на 38,1% ( $P \leq 0,05$ ), к 60-й минуте она уменьшилась на 70% ( $P \leq 0,05$ ). Далее по истечении двух часов наблюдалось повышение порога болевой реагирования на 37,1% ( $P \leq 0,05$ ). Эти данные говорят о наличии у комбинированного препарата центрального компонента в обезболивании.

Результаты изучения термораздражения хвоста крыс показали, что карбамазепин при внутрижелудочном однократном введении в дозе 15 мг/кг только на 60-й минуте эксперимента показал достоверную анальгетическую активность (табл. 3, рис. 2), что проявлялось в уменьшении иммерсии хвоста на 46,7% ( $p < 0,05$ ). Дальнейшее тестирование показало снижение его эффективности. Так, на 90-й минуте обезболивающее действие карбамазепина составляло 35,6% ( $P \leq 0,05$ ) и к концу второго часа наметилась только тенденция к повышению болевой порога. Препарат-референт тиотриазолин в этом тесте показал себя более слабым анальгетиком: статистически незначимое повышение порога боли после его внутрижелудочного однократного введения составило 31,7% ( $p < 0,05$ ) и

отмечалась только через час после введения. Комбинация указанных препаратов в изучаемых дозах проявляла несколько более выраженный, по сравнению с имевшимся у карбамазепина, анальгетический эффект: болевой порог повышался на 60 минуте на 53,5% ( $P \leq 0,05$ ), на 90-й минуте – 30,2% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

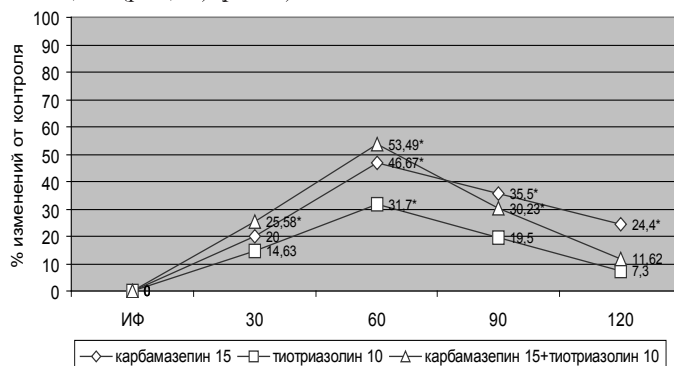


Рисунок 2. Изменения анальгетической активности (иммерсия) после однократного введения таблеток карбамазепина с тиотриазолином.

Примечание: \* - отличия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Быстрая рефлекторная реакция отдергивания хвоста осуществляется в основном с вовлечением спинальных механизмов. Поэтому торможение этого рефлекса демонстрирует возможности спинальной анальгезии, которая хорошо выражена при использовании комбинированного препарата карбамазепина с тиотриазолином.

Как показали наши исследования на модели «уксуснокислых» корчей у мышей, введение карбамазепина в дозе 15 мг/кг приводило к существенному обезболиванию (на 64,3%,  $P < 0,05$ ) (табл. 4).

Несколько в меньшей степени показал анальгетический эффект тиотриазолин, где редукция судорог составила

Таблица 3

Влияние исследуемых таблеток на болевой порог в тесте термораздражения хвоста крысы с повышенной судорожной готовностью мозга

Группы животных (N=10)	Показатели	Первичная защитная реакция				
		ИФ	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
дистиллированная вода (контроль)	M±m % изм. от ИФ	4,2±0,3	4,4±0,3 4,7%	4,5±0,4 7,1%	4,4±0,4 4,8%	4,7±0,4 11,9%
карбамазепин 15 мг/кг	M±m % изм. от К	4,5±0,5	5,4±0,8 20,0%	6,6±0,7 46,7%*	6,1±0,5 35,6%*	5,6±0,6 24,4%
тиотриазолин 10 мг/кг	M±m % изм. от К	4,1±0,4	4,7±0,5 14,6%	5,4±0,3 31,7%*	4,9±0,3 19,5%	4,4±0,5 7,3%
исследуемые таблетки 30 мг/кг	M±m % изм. от К	4,3±0,4	5,4±0,4 25,6%*	6,6±0,4 53,5%*	5,6±0,4 30,2%*	4,8±0,4 11,1%

Примечание: в таблице изменения показателей животных поданы в процентах от исходных величин, которые приняты за 100%. (+) - повышение, (-) - снижение.

\* - отличия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

ИФ – исходный фон; К – контроль.



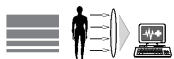


Таблица 4

Влияние таблеток карбамазепина с тиотриазолином на порог боли в условиях модели «уксуснокислые корчи» у мышей

Группы (N=10)	Показатели	Среднее количество корчей
дистиллированная вода (контроль)	$M \pm m$	49,8±2,2
карбамазепин 15 мг/к	$M \pm m$ %	17,8±3,5 -64,3%*
тиотриазолин 10 мг/к	$M \pm m$ %	32,7±4,9 -34,3%*
исследуемые таблетки 30 мг/к	$M \pm m$ %	10,5±1,9 -78,9%*

Примечание: в таблице изменения показателей поведения животных представлены в процентах от контрольных величин, которые приняты за 100%. (+) - повышение, (-) - снижение. \* - отличия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

34,3% ( $P < 0,05$ ). Комбинация карбамазепина и тиотриазолина в таблетках, также как и в предыдущих сериях наблюдений, показала наиболее сильный антиноцицептивный эффект, существенно уменьшая вероятность появления «корчей» у белых мышей после введения 0,6% уксусной кислоты при однократном внутрижелудочном введении на 78,9% ( $P < 0,05$ ).

#### ВЫВОДЫ

Повышенная судорожная активность головного мозга приводит к ослаблению реагирования на ноцицептивное воздействие, которое проявляется повышением болевого порога.

Комбинированный препарат, содержащий карбамазепин с тиотриазолином при однократном внутрижелудочном введении животным с повышенной судорожной готовностью мозга обладает выраженным анальгетическим эффектом в различных альгометрических тестах, который

по силе действия превосходит препараты-референты - компоненты смеси карбамазепин и тиотриазолин.

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинированный препарат карбамазепина с тиотриазолином является перспективным лекарственным средством при болях центрального и периферического происхождения в условиях повышенной судорожной готовности мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Баринов А.Н.* Периферические невропатии: практический подход к диагностике и лечению / Баринов А.Н., Новосадова М.В., Строков И.А. // Неврологический журнал. – 2002, №4. – С. 53-61.
2. *Дамулин И.В.* Невралгия языкоглоточного нерва / Дамулин И.В., Ратбиль О.Е., Шмидт Т.Е. // Боль. – 2004, №2 (3). – С. 36-41.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів [методичні рекомендації / За ред. Стефанова О.В.]. – вид.дім “Авіцена”, 2002.- 527 с.
4. Этика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – с. 108-109.
5. *Крыжановский Г.Н.* Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом кидлинге / Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Макулькин Р.Ф., Годлевский Л.С. // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 1985. - №5. – С. 527 – 532.
6. *Кукушкин М.Л.* Неврогенная (невропатическая боль) / Кукушкин М.Л. // Здоров'я України. – 2006. - №21 (154). – С. 1-7.
7. *Ланач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. / С.Н. Ланач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: “Морион”, 2001.- 408 с.
8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними [Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А.]. - Київ, 2002. - 155 с.
9. *Almeida K.R.* Antinociceptive effect of carbamazepine in different experimental models of acute nociception: Pap. 136<sup>th</sup> Brit. Pharm. Conf., Cardiff, Sept. 13-16, 1999: Proc. / Almeida K.R., Souza A.L.S., Moreira F.A. et al. // J. Pharm. and Pharmacol. – 1999. – 51. Suppl. – P. 173.
10. *Jurg R.* Behandlung von neuropathische pijn. Citalopram, venlafaxine en mirtazapine op hun merites beoordeeld / Jurg R., van Roon E., Koning H., Bruinen T. // Pharm. Weekbl. – 2002. – 137, №2. – P. 65-68.

#### Відомості про автора:

Опрышко Валентина Іванівна, доцент кафедри фармакології, Дніпропетровської державної медичної академії.

#### Адреса для листування:

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровська державна медична академія.

Тел.: 8-056-713-55-53