Рекомендована д-м мед. наук, проф. К. А. Посоховою
УДК 615.21:547.831.9

ПОГЛИБЛЕНЕ ВИВЧЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ РЕЧОВИНИ ВО-60

©Л. В. Савченкова, С. І. Янкович

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Резюме: проведено дослідження, направлене на поглиблене вивчення знеболювальної дії речовини ВО-60 на моделі термоподразнення хвоста щурів («tail flick») та моделі термічного подразнення кінцівок мишей («hot plate»). За результатами дослідження встановлено, сполука ВО-60 має виражену знеболювальну дію, центральний компонент знеболення якої складає значну частку загальної знеболювальної дії препарату.

Ключові слова: речовина ВО-60, модель термоподразнення хвоста щурів («tail flick»), модель термічного подразнення кінцівок мишей («hot plate»), анальгетична активність.

Вступ. Однією з найважливіших проблем сучасної медицини залишається знеболення різних патологічних станів. Біль у всіх її проявах являє собою складний феномен, що поєднує в собі не лише ряд відповідних патофізіологічних процесів в організмі, а ще й спричиняє неприємні відчуття та емоції, що в цілому формує «порочне коло» патологічних змін в організмі та ускладнює перебіг основного захворювання [1, 3, 4].

Саме тому зменшення страждань і покращення якості життя пацієнта є першочерговим завданням лікаря будь-якої спеціальності, адже більше тридцяти мільйонів людей у світі щодня приймають знеболювальні засоби, причому у 40 % цих хворих вік складає понад 60 років, що підвищує ризик виникнення побічних реакцій зазначеної групи лікарських засобів [5, 6].

На сьогодні в арсеналі клініцистів є достатня кількість знеболювальних засобів, однак всі вони не є досконалими, насамперед тому, що мають низку небажаних ефектів, до яких можна віднести дистрофічні та запальні зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, порушення агрегації тромбоцитів і, як наслідок, кровотечі, нефро- та гепатотоксичність, реакції гіперчутливості, шкірні прояви та інші [6,7].

Тому незважаючи на великий асортимент та різноманітну хімічну структуру існуючих на світовому фармацевтичному ринку анальгетичних засобів, пошук та вивчення нових потенційних знеболювальних препаратів продовжує бути актуальним напрямом досліджень. Пошук та поглиблене вивчення анальгетичних властивостей знову синтезованих сполук як потенційних знеболювальних лікарських засобів є досить перспективним напрямом наукових досліджень [7, 8, 9].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що серед 92 нових потенційних анальгетиків найбільш виражену знеболювальну дію проявляє сполука під лабораторним шифром ВО-60 в дозі 24 мг/кг, що застосовується за 90 хв до впливу підразнювального чинника. В подальшому було доцільним поглиблено вивчити центральний компонент болю речовини ВО-60 на різних моделях болю.

Методи дослідження. Дослідження проводили на 44 білих нелінійних мишах обох статей масою 18–23 г та 24 білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей, масою 140–240 г, які утримувались в стандартних умовах віварію ДЗ «Луганський державний медичний університет» при природному освітленні й вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження проводили відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.) та рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України.

Поглиблене вивчення центральних механізмів аналгетичної дії речовини ВО-60 проводили на моделях болю за участю центральних механізмів, зокрема термоподразнення хвоста щурів («tail flick») та методу термічного подразнення кінцівок мишей за допомогою гарячої пластини («hot plate»).

Для відтворення моделі «tail flick» використовували воду з температурою 60 ^{0}C та підраховували час відповідної реакції в секундах – витягування хвоста з води, попередньо визначивши вихідний поріг больової чутливості.

Метод термічного подразнення кінцівок мишей відтворювали з використанням гарячої пластини («hot plate»). Визначали вихідний поріг больової чутливості під впливом відповідного ноцицептивного подразника (укріплена в ультратермостаті металева пластина з t=54,6 ^{0}C) та обчислювали час відповідної реакції в секундах (вилизування задніх лапок, писк та підстригання).

Речовину ВО-60 (в дозі 24 мг/кг), референс-препарати (анальгін в дозі 200 мг/кг, наклофен – 5 мг/кг, кеторолак – 1 мг/кг, синметон – 50 мг/кг) та фізіологічний розчин (контрольна група) та вводили одноразово внутрішньошлунково. Больовий поріг реєстрували у вихідному стані та через кожні наступні 30 хв, тобто на 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5 та 5 годину експерименту [2].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики з використанням t критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Результати вивчення знеболювальної дії досліджуваних речовин на моделі термічного подразнення кінцівок мишей за допомогою гарячої пластини («hot plate») наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка зміни порогу больової чутливості мишей (термічне подразнення – «hot plate») при введенні анальгетиків

Препарат	Доза, мг/кг, в/ш	Стат. показник	n	Терміни вимірювання										
				Вихідний стан	0,5 год	1 год	1,5 год	2 год	2,5 год	3 год	3,5 год	4 год	4,5 год	5 год
				Час латентного періоду відповідної реакції , с										
Фізіол. р-н (контроль)	0,2 мл/ 10 г		10	8,55± 0,46	8,68± 1,00	9,54± 0,65	10,21± 0,68	10,72± 0,94	10,97± 1,25	10,58± 0,54	9,92± 0,57	8,09± 0,42	7,79± 0,42	7,02± 0,51
Речовина ВО-60	24	M±m P_1	10	8,53± 0,47 >0,05	12,1±0 ,81 <0,05	14,18± 0,86 <0,01	16,32± 0,48 <0,001	18,84± 0,89 <0,001	18,69± 0,77 <0,001	15,48± 0,81 <0,01	14,68± 1,34 <0,05	10,45± 0,76 <0,05	9,75± 0,7 <0,05	7,58± 0,44 >0,05
		P_2		>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
		P_3		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
		P_4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
		P_5		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Анальгін	200	M±m P_1	6	8,21± 0,63 >0,05	8,76±1 ,22 >0,05	12,91± 1,61 >0,05	13,87± 0,67 <0,01	16,44± 0,95 <0,01	12,79± 1,63 >0,05	11,75± 0,40 >0,05	11,07± 1,25 >0,05	8,18±0 ,93 >0,05	7,98± 0,52 >0,05	7,02± 0,83 >0,05
Наклофен	5	M±m P_1	6	8,32 ± 0,25 >0,05	11,35± 1,23 >0,05	13,2± 0,83 <0,01	15,63± 0,49 <0,001	15,29± 1,3 <0,05	13,93± 0,83 >0,05	12,48± 0,74 >0,05	11,6± 0,55 >0,05	8,7± 0,54 >0,05	8,35± 0,58 >0,05	7,03± 0,73 >0,05
Кеторолак	1	M±m P_1	6	8,45± 0,34 >0,05	9,13± 0,57 >0,05	12,84± 0,56 >0,05	14,74± 1,48 <0,01	16,46± 0,98 <0,01	14,42± 0,86 >0,05	12,77± 0,46 <0,05	11,01± 0,87 >0,05	8,13± 0,54 >0,05	7,85± 0,59 >0,05	7,01± 0,54 >0,05
Синметон	50	M±m P_1	6	8,50± 0,43 >0,05	9,11± 0,53 >0,05	12,89± 1,86 >0,05	12,9± 0,86 <0,05	14,16± 1,52 >0,05	12,05± 1,07 >0,05	11,54± 0,63 >0,05	10,78± 0,62 >0,05	8,07± 0,71 >0,05	7,58± 0,48 >0,05	6,87± 0,44 >0,05

Примітки: P_1 – достовірно порівняно з контролем; P_2 – достовірно порівняно з синметоном; P_3 – достовірно порівняно з кеторолаком; P_4 – достовірно порівняно з наклофеном; P_5 – достовірно порівняно з анальгіном.

Проведені дослідження показали (рис. 1.), що введення речовини під лабораторни шифром ВО-60 в дозі 24 мг/кг вже через 30 хв досліджень підвищує больовий поріг на 39,4% (P<0,05). При подальшому спостережені за тваринами досить чітко видно, що кожні 30 хв, аж до двох з половиною годин спостереження, знеболювальна дія поступово збільшується (підвищення порогу больової чутливості) і через 2 та 2,5 години складає 18,84 с та 18,69 с, що на 75,74% (P<0,001) та 70,37% (P<0,001) вище, відповідно від вихідних показників. У подальшому знеболювальна дія сполуки ВО-60 поступово знижується аж до п'ятої години дослідження, коли поріг больової чутливості дорівнює вихідним показникам.

Слід також зазначити, що знеболювальна дія сполуки ВО-60 вже з перших 30 хвилин дослідження і до 4,5 годин суттево перевищує показники в контролі. Так, з таблиці 1 видно, що поріг больової чутливості вірогідно (P<0,05) вищий в дослідній групі, ніж в контролі на 40–75% в різні терміни спостереження.

Таким чином, отримані результати показали, що знеболювальна дія речовини ВО-60 проявляється вже через 30 хв дослідження і триває близько 4,5 год із максимумом ефекту через 2-2,5 години.

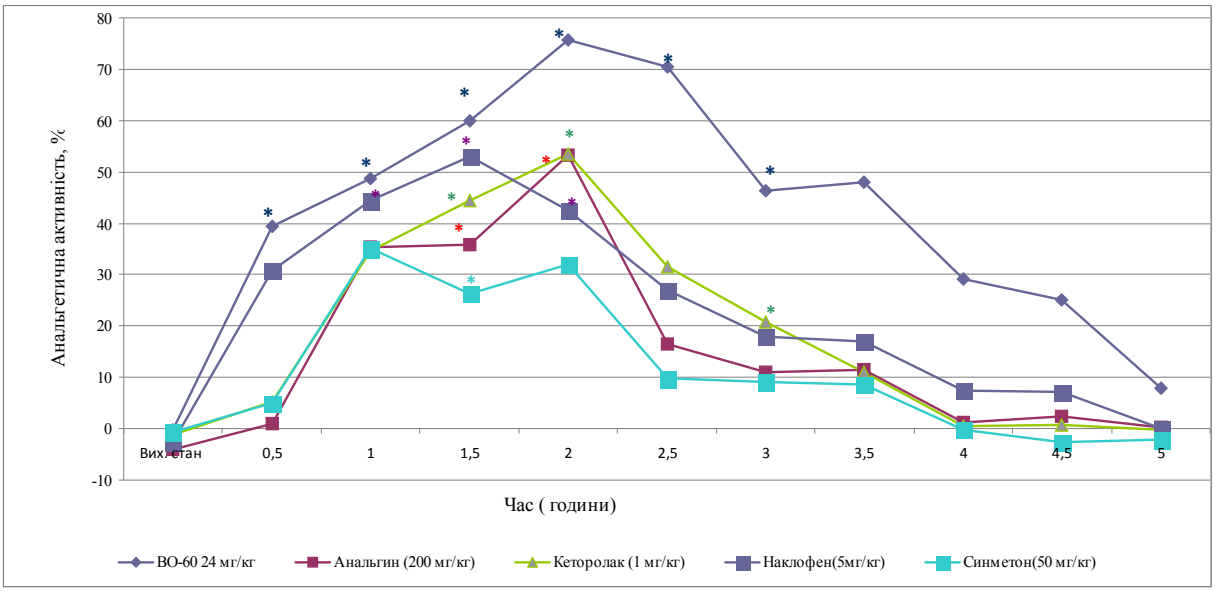

Рис. 1. Анальгетична активність речовини ВО-60 (24 мг/кг), анальгіну (200мг/кг), кеторолаку (1 мг/кг), наклофену (5 мг/кг), синметону (50 мг/кг) при термічному подразненні кінцівок мишей.

Примітка. * – P<0,05 відносно контролю.

При дослідженні як препарати порівняння використовували широко розповсюджені лікарські засоби. Так, було показано, що анальгін в дозі 200 мг/кг (рис.1) на першій годині дослідження підвищує больовий поріг на 35,32% (P>0,05), а максимальний знеболювальний ефект розвивається на 2 годину і становить 53,35% (P<0,01) порівняно з контролем у відповідний термін спостереження. Починаючи з 2,5 годин експерименту спостерігається значне зменшення показників аналгетичної активності і вже до п'ятої години знеболювальна дія не мала відмінностей від показників в контролі.

Слід також зазначити, що анальгетична активність сполуки ВО-60 в середньому на 26-54% вища за таку у анальгіна. Важливо підкреслити, що тривалість знеболювальної дії ВО-60 в 1,3 раза вища, ніж у препарату порівняння.

Кеторолак в дозі 1 мг/кг (рис. 1) підвищує больовий поріг через одну годину після введення в середньому на 34,59% (P>0,05). Максимум анальгетичного ефекту розвивається на другу годину, що проявляється в підвищенні порогу больової чутливості на 53,54% (P<0,01). Поступове зниження знеболювальної дії починається з 2,5 години дослідження, коли ефект препарату перевищує показники в контролі на 31,44% (P<0,05). В подальшому анальгетична активність препарату знижується аж до п'ятої години спостереження, коли поріг больвої чутливості дорівнює вихідним показникам. Знеболювальна дія речовини ВО-60 на 23–39% була вища за показники кеторолаку в різні терміни спостереження.

При дослідженні анальгетичної активності наклофену в дозі 5 мг/кг встановлено, що поріг больової чутливості вже на 30 хвилині спостереження перевищував показник в контролі на 30,76%. При подальшому спостереженні кожні 30 хвилин аж до 2,5 години відмічено значне збільшення знеболювальної дії з максимумом ефекту через 1,5 години спостережень. Знеболювальна дія наклофену в зазначений термін перевищувала показник в контролі на 53,08 %. З початку третьої години експерименту відмічено значне зменшення показників анальгетичної активності і вже до п'ятої години спостереження поріг больової чутливості не мав вірогідних відмінностей від таких у контролі. Відносно сполуки-лідера (ВО-60), знеболювальна дія наклофену була на 18–44 % нижча в різні терміни спостереження.

Вивчення знеболювальної дії синметону в дозі 50 мг/кг дозволило встановити, що препарат підвищує больовий поріг на першу годину дослідження на 35,11% (P>0,05). Знеболювальна дія препарату зберігається на вказаному рівні до другої години спостереження (рис. 1). В подальшому поріг больової чутливості не має вірогідних відмінностей від показників в контролі. Як видно з таблиці 1, синметон суттєво поступався ВО-60 за знеболювальною активністю.

Таким чином, проведені дослідження показали, що референс-препарати різною мірою проявляють знеболювальну активність, однак її тривалість та вираженість не перевищує 2–3 годин і становить 30–53 %. Знеболювальна дія речовини ВО-60 перевищує показники референс-препаратів на 10-50 % та за тривалістю аналь-

гетичної дії дорівнює 4,5 години, що наочно демонструє її переваги.

Результати вивчення знеболювальної дії дослідних речовин на моделі термічного подразнення хвоста щурів («tail flick») наведено в таблиці 2.

Проведені дослідження показали (рис. 2), що при введенні щурам речовини під лабораторним шифром ВО-60 в дозі 24 мг/кг вже через 30 хв досліджень больовий поріг підвищується на 10,5 % (P<0,01). При подальшому спостереженні за тваринами досить чітко видно, що кожні

Таблиця 2. Динаміка зміни порогу больової чутливості щурів термоподразнення хвоста щурів («tail flick») при введенні анальгетиків

Препарат	Доза, мг/кг, в/ш	Стат. показник	n	Терміни вимірювання										
				Вихідний стан	0,5 год	1 год	1,5 год	2 год	2,5 год	3 год	3,5 год	4 год	4,5 год	5 год
				Час латентного періоду відповідної реакції , с										
Фіз. р-н (контроль)	0,5 мл/ 100 г		6	0,94± 0,02	1,16± 0,08	0,86± 0,02	0,96± 0,05	0,84± 0,03	0,91± 0,04	0,87± 0,05	0,91± 0,04	0,88± 0,03	0,97± 0,03	0,83± 0,04
Речовина ВО-60	24	M± m	6	0,9± 0,07	1,63± 0,04	1,75± 0,03	1,89± 0,08	1,66± 0,09	1,61± 0,07	1,43± 0,04	1,21± 0,03	1,22± 0,06	1,2± 0,05	1,1± 0,03
		P_2		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
		P_3		>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Анальгін	200	M± m P_1	6	0,85± 0,05 >0,05	1,32± 0,12 >0,05	1,11± 0,04 <0,001	1,27± 0,07 <0,001	1,22± 0,05 <0,001	1,2± 0,06 <0,01	1,13± 0,06 >0,05	1,13± 0,10 >0,05	0,99± 0,70 >0,05	0,97± 0,71> 0,05	0,80± 0,69 >0,05
Кеторолак	1	M± m P_1	6	0,92± 0,06 >0,05	1,53± 0,06 >0,05	1,52± 0,09 <0,001	1,71± 0,07 <0,001	1,61± 0,08 <0,001	1,36± 0,11 <0,05	1,2± 0,15 >0,05	1,14± 0,1 >0,05	0,96± 0,7 >0,05	0,94± 0,08> 0,05	0,82± 0,05 >0,05

Примітка. P_1 – достовірно порівняно з контролем; P_2 – достовірно порівняно з анальгіном; P_3 – достовірно порівняно з кеторолаком.

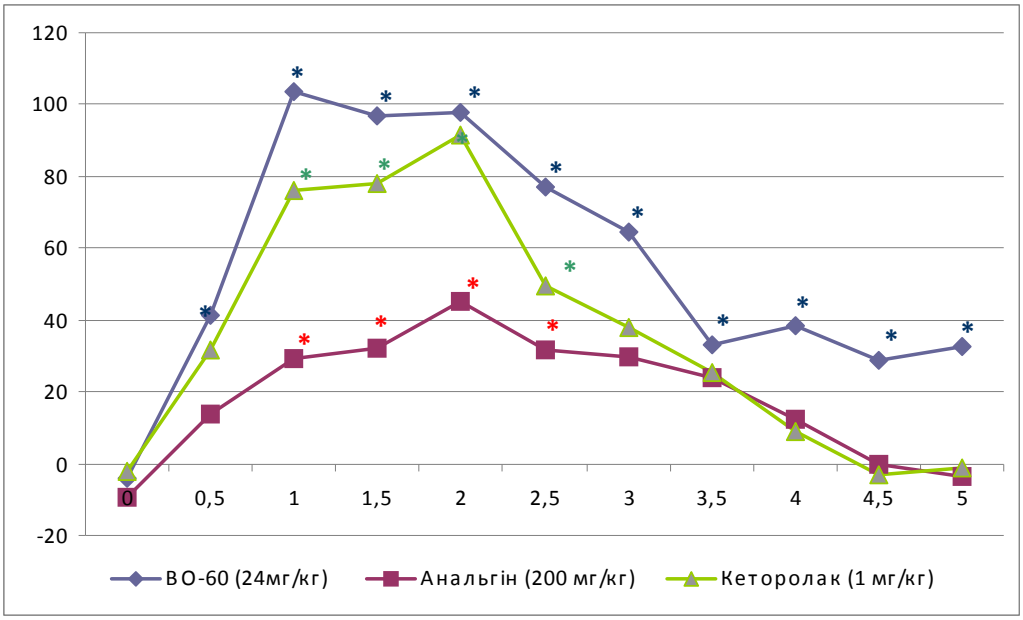

Рис. 2. Анальгетична активність речовини ВО-60 (24 мг/кг), анальгіну (200 мг/кг), кеторолаку (1 мг/кг) при термічному подразненні хвоста щурів.

Примітка. * – P<0,05 відносно контролю.

30 хв аж до двох годин спостереження знеболювальна дія сполуки-лідера зберігається на стабільно високому рівні і до двох годин спостереження перевищує показники в контролі на 97– 98 %. У подальшому видно поступове зниження анальгетичної активності речовини ВО-60, однак і на п'яту годину спостереження вона перевищує такий в контролі на 32 % (P<0,05).

Отримані результати показали, що знеболювальна дія речовини ВО-60 проявляється вже через 30 хв дослідження і триває близько 5 годин із максимумом ефекту на другу годину спостереження.

При вивченні знеболювальної дії анальгіну в дозі 200 мг/кг встановлено підвищення порогу больової чутливості в перші півтори години на 14-32 %, максимальна дія препарату проявляється на другу годину дослідження, коли зазначений показник перевищує контрольний на 45,23 % (P<0,001). З третьої години спостереження спостерігається вирогідне зниження знеболювальної дії анальгіну, яка дорівнює 30 %, зникаючи практично зовсім з 3,5 години дослідження (рис. 2). Порівнюючи дію препарату порівняння та сполуки ВО-60, слід зазначити, що ефективність останньої на 10-40 % перевищує таку для анальгіну.

Аналіз впливу кеторолаку в дозі 1 мг/кг на поріг больової чутливості показав, що вже через одну годину спостереження ефективність препарату складає 76 %, з максимумом ефекту на другу годину спостереження, коли ефективність препарату складає 92 % (P<0,001). В подальшому видно поступове зниження анальгетичної активності з 2,5 годин (49,45 %), аж до п'ятої години дослідження. При цьому ефективність речовини ВО-60 була на 10-35 % вища від кеторолаку.

Таким чином, проведені дослідження показали, що препарати порівняння проявляють виражену знеболювальну дію, яка реалізується в підвищенні порогу больової чутливості на 45–90 % протягом 2,5 годин, в той же час анальгетична активність сполуки ВО-60 складає 97–98 % з тривалістю дії до 4,5 години.

Висновки. Враховуючи що, термічне подразнення хвоста щурів («tail flick»), як і термічне подразнення кінцівок мишей, рекомендовано МОЗ України для дослідження центрального компонента ноцицептивної системи, що пов'язують з пригніченням міжнейронної передачі больових імпульсів в ділянці таламусу та узагальнюючи результати поглибленого дослідження центрального компонента знеболювальної дії речовини під лабораторним шифром ВО-60, достовірно встановлено, що сполука має виражену знеболювальну дію, центральний компонент знеболення якої складає значну частку загальної знеболювальної дії препарату. За силою та тривалістю знеболення речовина ВО-60 суттєво перевищує референс-препарати, відомі на фармацевтичному ринку України як високоефективні знеболювальні засоби.

Література

1. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности / Викторов А. П., Кучер В. Г., Кошуба А. В. // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 2 (24). – С. 4–9.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации; под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – С. 312–313.
3. Колосова Т. В. Современная стратегия лечения невропатического болевого синдрома / Т. В. Колосова, Т. И. Насонова // Сімейна медицина. – 2009. – № 1. – С. 45–47.
4. Левин О. С. Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином «Версатис» в лечении болевых синдромов / О. С. Левин // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 7. – С. 66–70.
5. Лысенко Г. Аналгезия. Лечение синдрома боли в общеврачебной практике / Г. Лысенко, В. Ткаченко // Ліки України. – 2007. – № 4. – С. 12–18.
6. Ткач С. М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С. М. Ткач, М. П. Середа // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 66–71.
7. Ушкалова Е. А. Безопастность анальгетиков у детей / Е. А. Ушкалова // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 88–93.
8. An Open-Label Study of the Lidocaine Patch 5% in Painful Idiopathic Sensory Polyneuropathy / D. N. Herrmann, R. L. Barbano, S. Hart-Gouleau [et al.] // Pain Medicine. – 2005. – Vol. 6. – P. 379.
9. Wolf F. Gastrointestinal symptoms and health related qaliti of life in patients with arthritis / F. Wolf, S. Kong, D. Watson // Jornal Reumatoljgy. – 2007. – № 27. – P. 1373–1378.

УГЛУБЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВА ВО-60

Л. В. Савченкова, С. И. Янкович

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Резюме: проведены исследования, направленные на углублённое изучение обезболивающего действия вещества ВО-60 на модели термораздражения хвоста крыс («tail flick») и модели термического раздражения конечностей мышей («hot plate»). По результатам исследования установлено, что вещество ВО-60 проявляет выраженое обезболивающее действие, центральный компонент которого составляет значительную часть от общего анальгетического действия препарата.

Ключевые слова: вещество ВО-60, модель термического раздражения хвоста крыс («tail flick»), модель термического раздражения лап мышей («hot plate»), анальгетическая активность.

PROFOUND STUDY OF THE CENTRAL COMPONENT OF THE ANALGESIC STATIC ACTION OF SUBSTANSE BO-60

L. V. Savchenkova., S. I. Yankovych

SI «Luhansk State Medical University»

Summary: there was conducted research aimed at profound study of the analgesic action of substance BO-60 on a model of thermal stimulation tail of rats («tail flick») and a model of thermal stimulation of the limbs of mice («hot plate»). The study found out that the substance BO-60 show pronounced analgesic effect, a central component of which is a significant part of total analgesic effect of the drug.

Key words: substance BO-60, model of thermal stimulation tail of rats («tail flick»), model of thermal stimulation of the limbs of mice («hot plate»), analgetic action.