

ИЗУЧЕНИЕ АНТИСТРЕССОРНОГО И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ МЕКСИДОЛА, ДИАЗЕПАМА, ПАРАЦЕТАМОЛА И ИХ КОМБИНАЦИЙ

Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, И. И. Бабаев, Л. Д. Смирнов,
В. В. Яснецов, В. С. Шашков¹

Мексидол (100 и 200 мг/кг) и диазепам (1 и 2 мг/кг) при интрагастральном введении вызывают дозозависимый антистрессорный эффект у крыс в условиях стресса ожидания боли (условный эмоциональный рефлекс), который выражается в нормализации моторных и сомато-вегетативных проявлений стресса. Парацетамол (50 и 100 мг/кг) не обладает антистрессорной активностью. Мексидол (100 и 200 мг/кг) и парацетамол (50 и 100 мг/кг) повышают порог болевой чувствительности в тесте электрической стимуляции основания хвоста крыс. Диазепам не оказывает обезболивающего действия. При комбинировании мексидола или диазепамы с парацетамолом не изменяется антистрессорный эффект препаратов. Мексидол, но не диазепам, вызывает усиление болеутоляющего действия парацетамола.

Ключевые слова: мексидол, диазепам, парацетамол, стресс, обезболивание

ВВЕДЕНИЕ

В стоматологической и хирургической практике у пациентов нередко возникает страх перед предстоящим лечением, стресс ожидания боли, который характеризуется беспокойством, тревогой и сопровождается вегетативными и сосудистыми реакциями [1, 7]. Для премедикации пациентов перед лечением, сопровождаемым болью, применяют анальгетические и анксиолитические средства (диазепам, феназепам, тазепам и др.). Однако анксиолитики дают существенные побочные эффекты, в частности, вызывают миорелаксацию, расстройство координации движений, нарушения памяти и др., что ограничивает их применение, а обезболивающие средства не всегда эффективны [1, 8]. Идеальными средствами премедикации могли бы стать препараты с поликомпонентным спектром, сочетающие анксиолитическое, вегетотропное и анальгетическое действие.

В последние годы в медицинской практике применяют отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) с уникальным спектром фармакологических эффектов: анксиолитическим, противоишемическим, ноотропным, вегетотропным и др. [5, 6]. Механизм действия мексидола связан с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами [6], способностью модулировать ГАМК_A-рецепторы [14], ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов [9] и др.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей действия мексидола, диазепамы, парацетамола и их комбинаций при стрессе ожидания боли и исследование анальгетических свойств этих препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220–280 г из питомника Столбовая Московской области. Стресс ожидания боли (условный эмоциональный рефлекс) вызывали у крыс в установке Lafayette Instrument Co (США), согласно методу [4, 11, 13], используя прием повторного помещения животного в камеру, где оно ранее получало болевое раздражение. На первом этапе крысу помещали в экспериментальную установку и после ознакомительного нахождения в ней животному наносили неизбежное электроболевое раздражение через электродный пол. После получения болевого раздражения крысу извлекали из камеры и помещали в обычную клетку. На втором этапе исследования (через 24 ч после получения болевого раздражения) животные были случайным образом разделены на группы по 20 крыс и после введения веществ повторно помещались в «опасную» камеру, где они ранее получали болевое раздражение. На этом этапе эксперимента крыса, находясь в опасной камере, не получала болевого раздражения, но, несмотря на это, она испытывала стресс ожидания боли, поскольку помнила о болевом раздражении, полученном в камере ранее.

По типу индивидуального поведения крыс разделяли на 3 группы: пассивных, с реакцией замирания (фризинга), активных (горизонтальная и вертикальная двигательная активность больше 15 перемещений, прыжки) и животных со спокойным поведением, у которых в течение 4 мин регистрировали моторное поведение и наличие писка, учащенного дыхания, дефекации и мочеиспускания (уринации). Для усиления действия стрессорной обстановки через 4 мин после нахождения крысы в камере осуществляли «провокацию» — подносили к голове крысы карандаш. После этого дополнительного стрессорного воздействия так-

¹ ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва. ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН; Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва, 119991, ул. Косыгина, 4.

же определяли тип эмоционального реагирования животных.

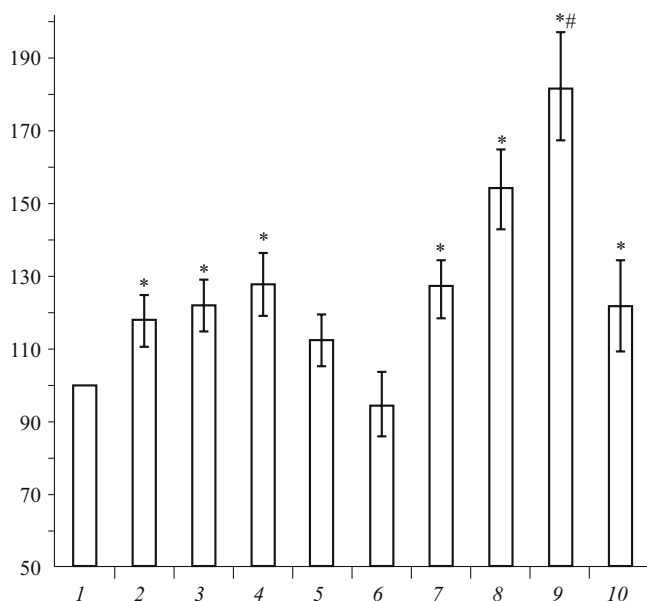
Обезболивающее действие препаратов исследовали у крыс при использовании метода определения порога болевой чувствительности (ПБЧ) по отдергиванию хвоста и вокализации животных при постепенно увеличивающемся электрическом воздействии на основание хвоста [3]. Силу тока, при которой наблюдалась вокализация, принимали за ПБЧ, равный 100% у контрольных животных. Эффект веществ оценивали в процентах по отношению к этой контрольной величине.

В исследовании использовали мексидол (5% раствор в ампулах фирмы “Фармасофт”, Россия), диазепам (фирма “Polfa”, Польша) и парацетамол (фирма “Glaxo SmithKline”, Великобритания). Исследуемые вещества вводили интрагастрально (и/г) специальным зондом за 30 мин до повторного помещения животных в “опасную” камеру или перед определением ПБЧ. Крысам контрольной группы и/г вводили дистиллированную воду. При комбинации препараты вводили одновременно. Каждая доза вещества была изучена на 20 животных.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью статистических пакетов “Statgraf” и “Statistica” для Windows [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поведение контрольных крыс при их помещении в камеру, где они ранее получали болевое раздражение, имело качественные различия. Животные реагировали на ситуацию активным, пассивным или спокойным поведением. Из 20 исследованных крыс 7 животных (35%) реагировали “фризингом” — реакцией замирания с низкой двигательной активностью со средним показателем $4,7 \pm 1,1$ перемещений. 9 животных (45%) реагировали на аверсивную ситуацию активным тре-



Влияние мексидола, диазепама, парацетамола и их комбинаций на порог болевой чувствительности (ПБЧ) крыс в тесте электростимуляции основания хвоста.

По оси ординат — ПБЧ в процентах по отношению к контролю, принятому за 100;

по оси абсцисс: 1 — контроль; 2 — мексидол, 50 мг/кг; 3 — мексидол, 100 мг/кг; 4 — мексидол, 200 мг/кг; 5 — диазепам, 1 мг/кг; 6 — диазепам, 2 мг/кг; 7 — парацетамол, 50 мг/кг; 8 — парацетамол, 100 мг/кг; 9 — мексидол, 50 мг/кг + парацетамол, 50 мг/кг; 10 — диазепам, 2 мг/кг + парацетамол, 50 мг/кг. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * — с контролем; # — с эффектом парацетамола.

вожным поведением с попытками выбраться из экспериментальной камеры, прыжками; двигательная активность этих животных составляла в среднем $22,8 \pm 5,7$ перемещений. У 4 крыс из 20 (20%) поведение оставалось спокойным с уровнем двигательной активности $10,1 \pm 2,3$ перемещения. У крыс контрольной группы (как у активных, так и у пассивных) на-

Влияние мексидола, диазепама, парацетамола и их комбинаций на поведение крыс в условиях страха ожидания боли при повторном помещении в камеру

Поведение и вегето-соматические показатели	Контроль	Количество крыс с реакцией, % (100% – 20 животных)									
		Мексидол и/г, мг/кг			Диазепам и/г, мг/кг		Парацетамол и/г, мг/кг		Мексидол + парацетамол, и/г, мг/кг	Диазепам + парацетамол и/г, мг/кг	
		50	100	200	1	2	50	100	200 + 100	2 + 100	
Пассивное поведение (замирание)	35	35	20*	20*	40	25	45	40	25	30	
Активное поведение	45	25	30*	20*	10*	5*	40	35	20	10	
Спокойное поведение	20	30	50*	60*	50*	60*	15	25	55	60	
Учащение дыхания	50	50	35*	25*	30*	35	50	45	20	40	
Писк	25	20	10*	5*	5*	5*	30	20	10	10	
Фекальные болюсы	50	35	30*	25*	25*	25*	60	60	30	25	
Моченеспускание	35	30	30	25	30	25	35	40	20	20	

Примечание. * различия статистически значимы с контролем при $p \leq 0,05$ по методу Fisher для оценки выборочных долей вариант. и/г — интрагастрально.

блюдали учащение дыхания (50% животных), писк (25%), дефекацию (50%) и уринацию (35%).

Мексидол в дозах 100 и 200 мг/кг оказывал выраженное антистрессорное действие. Эффект препарата зависел от дозы и усиливался с увеличением ее (таблица). Действие мексидола выражалось в уменьшении числа животных как с пассивной, так и с активной реакциями и в увеличении числа крыс со спокойной реакцией. Под влиянием мексидола нормализовались сомато-вегетативные проявления стресса: уменьшалось количество крыс с нарушением дыхания, писком, усиленной дефекацией и уринацией.

Диазепам в дозах 1 и 2 мг/кг в условиях стресса ожидания боли так же, как и мексидол, уменьшал число крыс с активной реакцией (до 5%), снижал процент крыс с нарушенным дыханием (до 35%), дефекацией (до 25%) и уринацией (до 25%), но не изменял количество крыс с пассивной реакцией (таблица). Таким образом, диазепам в отличие от мексидола оказывает отчетливое действие преимущественно на животных с активной формой поведения и мало изменяет поведение крыс с пассивной реакцией.

Парацетамол в дозах 50 и 100 мг/кг не оказывал влияния на поведение крыс при стрессе ожидания боли.

Комбинированное применение парацетамола в дозе 100 мг/кг с мексидолом в дозе 200 мг/кг или с диазепамом в дозе 2 мг/кг не изменяло антистрессорных эффектов мексидола или диазепама (таблица).

Эмоциональная реакция тревоги и беспокойства, связанная с ожиданием болевого раздражения в условиях “опасной” камеры, значительно усиливается при использовании дополнительной провокации, а именно при поднесении к голове крысы карандаша. В контроле только у 1 крысы из 20 (5%) поведение оставалось спокойным, а остальные животные реагировали на приближение карандаша агрессивной реакцией (40%) или усилением замиранья (55%). Мексидол ослаблял воздействие эмоционального стресса, вызванного дополнительной провокацией. Количество крыс со спокойной реакцией после применения мексидола составило 65% (в контроле — 5%), нормализовались сомато-вегетативные проявления стресса: уменьшился процент крыс, реагирующих агрессией (до 15%), писком, а также с нарушением дыхания, усиленной дефекацией и уринацией. Диазепам в дозе 2 мг/кг в условиях стресса ожидания боли при дополнительной провокации так же, как и мексидол, способствовал нормализации поведения: количество крыс без замиранья и беспокойного активного поведения составило 50%, уменьшилось также число крыс с агрессией (до 15%), нормализовались сомато-вегетативные проявления стресса.

Установлено, что мексидол оказывает отчетливое обезболивающее действие, которое усиливается с увеличением дозы препарата. Так, в дозе 200 мг/кг он по-

вышал ПБЧ на $29 \pm 8\%$. Продолжительность анальгетического эффекта мексидола составляла 1,5–2 ч. Диазепам в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг не изменял ПБЧ, что совпадает с данными литературы [12]. Парацетамол в дозах 50 и 100 мг/кг оказывал выраженное болеутоляющее действие (рисунок).

При комбинированном применении мексидола в малоэффективной дозе 50 мг/кг с парацетамолом в дозе 50 мг/кг наблюдалось значительное усиление обезболивающего эффекта парацетамола. Диазепам в сочетании с парацетамолом не изменял болеутоляющего эффекта анальгетика (рисунок).

Таким образом, по антистрессорному действию при стрессе ожидания боли мексидол не уступает диазепаму и имеет перед ним некоторые преимущества. Мексидол увеличивает число животных со спокойным поведением, нормализует поведение крыс как с активным, так и пассивным типом индивидуальной реакции на стресс, изменяя моторные и сомато-вегетативные проявления стресса, тогда как диазепам оказывает антистрессорное действие только на высокоактивных крыс и не влияет на поведение крыс, реагирующих на стресс реакцией замиранья. Как известно, мексидол эффективен и на других моделях эмоционального стресса, в частности, в тесте конфликтной ситуации по Vogel [5, 14], при которой желание осуществления действия подавляется страхом получения болевого раздражения [4, 11, 13]. Наряду с антистрессорным эффектом мексидол обладает обезболивающим эффектом, которого лишен диазепам. Парацетамол не проявляет антистрессорных свойств, но обладает болеутоляющей активностью.

Механизм антистрессорного действия мексидола в определенной степени можно связать с его способностью усиливать ГАМК-ергическое торможение [14] и оказывать антиоксидантное действие [6]. Болеутоляющее действие мексидола обусловлено его способностью прямо влиять, в частности, на корковые нейроны, участвующие в восприятии и переработке ноцицептивной информации, с вовлечением в это ГАМК_A-бензодиазепин-рецепторного комплекса, что показано нами ранее [10]. Не исключено участие в реализации анальгетического эффекта такого компонента действия мексидола, как ингибирование свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой (ЦОГ) [9]. Кроме того, можно предположить, что усиление мексидолом болеутоляющего действия парацетамола (ингибирует ЦОГ и уменьшает синтез простагландинов преимущественно в мозге) связано с воздействием на систему простагландинов, на которую оказывают влияние оба препарата.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол (100 и 200 мг/кг) и диазепам (1 и 2 мг/кг) оказывают антистрессорное действие в условиях стресса ожидания боли (условный эмоциональ-

ный рефлекс), которое выражается в нормализации моторных и сомато-вегетативных проявлений стресса.

2. Мексидол (100 и 200 мг/кг) повышает порог болевой чувствительности при электрической стимуляции основания хвоста крыс. Диазепам (1 и 2 мг/кг) анальгетической активностью в этом тесте не обладает.

3. Парацетамол (50 и 100 мг/кг) повышает порог болевой чувствительности при электрической стимуляции основания хвоста крыс, но не обладает антистрессорной активностью.

4. Мексидол в отличие от диазепама усиливает обезболивающее действие парацетамола.

5. Парацетамол не изменяет антистрессорное действие диазепама.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 05-04-08125офи_а.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ф. Бизяев, А. В. Лепилин, С. Ю. Иванов, *Премедикация в условиях стоматологической поликлиники СГУ*, Саратов (1992).
2. В. П. Боровиков, *Статистика: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов*, С/П Питер (2001).
3. В. М. Булаев, Н. В. Коробов, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Минздрав РФ ЗАО ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 162 – 163.
4. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Минздрав РФ ЗАО ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 126 – 130.
5. Т. А. Воронина, *Психофармакология. Биол. наркология.*, **1**(1), 2 – 12 (2001).
6. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Москва (1995).
7. Ю. М. Максимовский, Л. Б. Лазебник, М. В. Лукьянов, Н. Ф. Плавун, *Экстренные и неотложные состояния в практике стоматолога*, Москва (1999).
8. С. А. Рабинович, *Современные технологии местного обезболивания в стоматологии*, Москва (2000).
9. Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, *Целенаправленное изыскание физиологически активных веществ*, Рига (1989), сс. 3 – 44.
10. В. В. Яснецов, В. А. Правдивцев, И. Н. Крылова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(6), (2001), 3 – 6.
11. P. J. Lang, M. Davis, and A. Ohman, *J. Affective Disorders*, **61** (2000), 137 – 159.
12. A. J. Richtsmeier, R. L. Barkin, and M. Alexander, *J. Pain and Symptom Management*, **7** (1992), 492 – 495.
13. D. J. Sanger, G. Perrault, E. Morel, et al., *Animal Models in Psychopharmacology. Adv Pharmacol Sci*, Oliver B., Mos J., Slangen J. L. (eds), Birkhauser Verlag Basel, (1991), 3 – 14.
14. Т. А. Воронина и С. В. Середенин, *Ann. Ist. Super. Sanita*, **24** (1988), 461 – 466.

Поступила 24.11.05

ANTISTRESSOR AND ANALGESIC EFFECTS OF MEXIDOL, DIAZEPAM, PARACETAMOL, AND THEIR COMBINATIONS

T. A. Voronina, G. M. Molodavkin, I. I. Babaev, L. D. Smirnov, V. V. Yasnetsov, and V. S. Shashkov

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Mexidol (100 and 200 mg/kg) and diazepam (1 and 2 mg/kg) exhibit a dose-dependent antistressor effect in the pain expectation stress test in rats (conditional emotional reflex). The effect is manifested by the normalization of both motor and somatovegetative characteristics. Paracetamol in a dose of 50 and 100 mg/kg does not possess antistressor properties. Both mexidol and paracetamol increase the threshold of pain sensitivity in the test with electric stimulation of tail in rats. Diazepam does not reduce the pain threshold in this test. The combined administration of mexidol or diazepam with paracetamol does not change the antistressor effect as compared to that of each drug alone. Mexidol, but not diazepam, enhances the effect of paracetamol on the pain threshold.