

ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ МЕКСИДОЛА И НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ПОВЕДЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И НА БОЛЕВЫЕ ПОРОГИ

Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, Л. И. Ларенцова, М. И. Пчелкина, О. К. Мелетова¹

На беспородных белых крысах-самцах изучали влияние анальгина и пенталгина на основные фармакологические эффекты диазепама и мексидола. Установлено, что оба анальгетика не оказывают влияния на активность диазепама. В то же время они, не оказывая действия на антистрессорное действие мексидола и не приводя к появлению у него побочных эффектов, усиливают его обезболивающее действие. При этом усиливающее влияние пенталгина выражено сильнее. Сделан вывод о перспективности использования комбинации мексидола с ненаркотическими анальгетиками, в особенности с пенталгином, для купирования болевого синдрома на фоне стресса.

Ключевые слова: мексидол, ненаркотические анальгетики

ВВЕДЕНИЕ

В медицинской практике нередко возникает необходимость оказания медицинской помощи, сопровождаемой болью. Такие ситуации возникают при обследовании и обработке несложных, но болезненных ран, вправлении вывихов и лечении ушибов в хирургии, на стоматологическом амбулаторном приеме. В этих случаях больные находятся в сложной ситуации ожидания боли, дискомфорта и эмоционального стресса [1, 10, 13]. Для предотвращения подобных состояний проводится премедикация с использованием психотропных средств, как правило, анксиолитиков [9] и их комбинаций с ненаркотическими анальгетиками.

Доминирующее положение в группе анксиолитиков продолжают занимать препараты бензодиазепинового ряда (БДА). Однако наличие побочных эффектов ограничивает их применение в амбулаторных условиях, особенно в тех случаях, когда деятельность больного непосредственно после лечения связана с выполнением тонких двигательных навыков или интеллектуально-мнестическим напряжением. В связи с этим продолжается поиск новых подходов к премедикации больных с эмоциональными нарушениями.

В последние годы в клинической практике в качестве анксиолитического и противоишемического средства применяется мексидол(2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) — оригинальный отечественный препарат, механизм действия которого определяется антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами [3, 6, 8]. Этот препарат обладает способностью усиливать действие анксиолитиков и противосудорожных веществ [6].

Целью исследования явилось экспериментальное изучение антистрессорного и анальгетического действия мексидола в комбинации с ненаркотическим ана-

льгетиком анальгином, а также пенталгином, в состав которого, наряду с анальгином, входят парацетамол, кодеин и другие вещества [11].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 112 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180 – 250 г. Антистрессорное действие препаратов изучали с помощью метода конфликтной ситуации по Vogel [15], суть которого состоит в том, что у животных создается сшибка (конфликт) между положительной (питьевой) мотивацией и страхом получения наказания при попытках ее удовлетворения. В этом тесте основным показателем стресса является число наказуемых взятий воды при подаче на поилки тока силой 1 мА. В работе использовали многоканальную установку, разработанную в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии РАМН [12].

Обезболивающее действие исследованных веществ и их комбинаций изучали на крысах с помощью определения порогов вокализации при электрической стимуляции основания хвоста [2].

Из побочных эффектов, характерных для анксиолитиков, оценивали миорелаксанта́ный, седативный и амнестический эффекты. Миорелаксанта́ный эффект лекарственных препаратов оценивали с помощью метода вращающегося стержня. Для оценки седативного действия использовали метод открытого поля; с помощью компьютера и специальной программы оценивали горизонтальную, вертикальную, исследовательскую активность, число актов груминга и их общую длительность, а также число фекальных боллюсов [4]. Амнестическое действие веществ изучали с помощью метода условного рефлекса пассивного избегания в установке производства фирмы “Lafayette Instruments Co” (США). Регистрировали латентный период первого захода в темную камеру и общую длительность пребывания в ней при тестировании на следующий день после выработки рефлекса [5].

¹ Лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

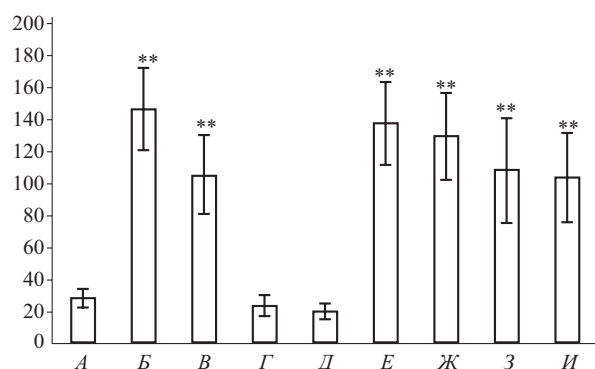


Рис. 1. Влияние мексидола, диазепама, ненаркотических анальгетиков и их комбинаций на число наказуемых взятий воды у крыс в условиях конфликтной ситуации.

Здесь и на рис. 2 и 3: А — контроль; В — диазепам, 7,5 мг/кг; В — мексидол, 200 мг/кг; Г — анальгин, 400 мг/кг; Д — пенталгин, 400 мг/кг; Е — диазепам (7,5 мг/кг)+анальгин (400 мг/кг); Ж — диазепам (7,5 мг/кг)+пенталгин (400 мг/кг); З — мексидол (200 мг/кг)+анальгин (400 мг/кг); И — мексидол (200 мг/кг)+пенталгин (400 мг/кг). По оси ординат — число наказуемых взятий воды. * — различие с контролем достоверно при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

В исследовании использован мексидол (5 % раствор в ампулах) фирмы ООО “Фармасофт”, диазепам (субстанция производства фирмы “Polfa”, Польша) и ненаркотические анальгетики анальгин и пенталгин ICN. Мексидол использован в дозах 50, 100, 150, 200 и 400 мг/кг за 20 – 30 мин до начала эксперимента. Диазепам и анальгетики использованы в обычных терапевтических и экспериментальных дозах. Все препараты вводили внутривенно. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. В каждой группе использовали 10 крыс.

При обработке результатов вычисляли средние значения и доверительные интервалы при $p < 0,05$. Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контрольные крысы в условиях конфликтной ситуации подходят к поилке, несмотря на получение болевого раздражения пытаются удовлетворить жажду и получают при этом в среднем $23,8 \pm 5,3$ наказуемых взятий воды за 10 мин наблюдения (рис. 1, А). Во время тестирования болевой чувствительности при электрическом раздражении основания хвоста у контрольных крыс постепенно развивается болевая реакция: сначала, при низкой интенсивности стимула (подпороговом раздражении) реакция отсутствует; затем животные начинают реагировать отдергиванием хвоста, не сопровождаемым голосовой реакцией (вокализацией). При дальнейшем увеличении силы стимула отдергивание хвоста сопровождается вокализацией (рис. 2, А). Известно, что отдергивание хвоста без вокализации отражает вовлечение в болевую реакцию низших отделов центральной нервной системы, когда боль еще не переходит на уровень ощущения, в то

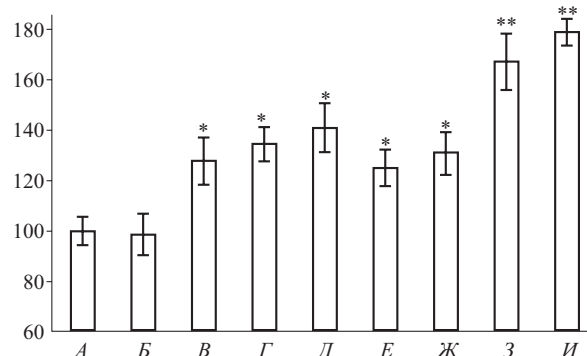


Рис. 2. Влияние мексидола, диазепама, ненаркотических анальгетиков и их комбинаций на пороги болевой чувствительности при электростимуляции основания хвоста у крыс.

По оси ординат — порог болевой реакции в % (порог болевой реакции контрольной группы принят за 100 %). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

время как болевая реакция, сопровождаемая выраженной голосовой реакцией (вокализацией), отражает ощущение боли и осуществляется с участием высших отделов центральной нервной системы.

Диазепам оказывает отчетливое антистрессорное действие на поведение животных в конфликтной ситуации. В подтверждение литературных данных показано, что анксиолитик при введении в дозах от 2 до 10 мг/кг увеличивает число наказуемых взятий воды (рис. 1, В). Диазепам в широком диапазоне доз (0,5 – 20 мг/кг) не оказывает влияния на пороги появления вокализации (рис. 2, В). Это совпадает с литературными данными об отсутствии у него, как и у других производных бензодиазепина, анальгетического действия [14]. Следовательно, диазепам не оказывает обезболивающего действия, и увеличение числа наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации, характерное для бензодиазепиновых анксиолитиков, не может быть объяснено их анальгетическим действием. При исследовании побочных эффектов диазепама установлено, что он оказывает миорелаксантное ($ЭД_{50}$ по этому показателю составляет 5,4 мг/кг), седативное (о нем судили по значительному угнетению двигательной активности в открытом поле) и амнестическое действие, о котором свидетельствует уменьшение латентного периода захода в темный отсек камеры при тестировании УРПИ (рис. 3, В). Таким образом, диазепам оказывает выраженное антистрессорное анксиолитическое действие в условиях конфликтной ситуации, не оказывает обезболивающего действия и имеет нежелательные побочные эффекты-миорелаксантный, седативный и амнестический.

Мексидол в зависимости от дозы — 25, 50, 100, 150, 200 мг/кг — увеличивает основной показатель поведения в конфликтной ситуации — число наказуемых взятий воды соответственно в 1,2; 2,1; 3,1; 3,4; 3,5 раз по сравнению с контролем. Таким образом, отмечается прямая зависимость эффекта препарата от величины используемой дозы: с повышением дозы мексидола

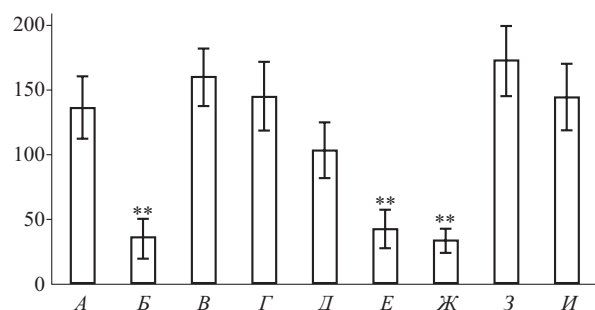


Рис. 3. Влияние мексидола, диазепами, ненаркотических анальгетиков и их комбинаций на латентный период захода в темный отсек камеры при тестировании условного рефлекса пассивного избегания.

По оси ординат — латентный период захода в темный отсек камеры, с. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

его эффект увеличивается. В диапазоне доз от 50 до 200 мг/кг этот эффект мексидола статистически достоверен (рис. 1, В). В отличие от диазепам мексидол оказывает обезболивающее действие при введении в дозах 50 – 200 мг/кг. При введении в дозе 200 мг/кг он повышает порог болевой реакции на $39,8 \pm 8,4\%$ (рис. 2, В). Эффект развивается в течение 30 – 40 мин и длится в течение 1 – 2 ч. В отличие от диазепам, мексидол не оказывает миорелаксантного, седативного и амнестического действия (рис. 3, В). Таким образом, мексидол, подобно диазепаму, оказывает антистрессорное действие в условиях конфликтной ситуации, однако, в отличие от него, он обладает обезболивающей активностью и лишен побочных эффектов, характерных для диазепам — миорелаксантного, седативного и амнестического.

В отличие от анксиолитиков ненаркотические анальгетики, использованные в данном исследовании (анальгин и пенталгин), в широком диапазоне доз (100 – 400 мг/кг) неэффективны в условиях конфликтной ситуации (рис. 1, Г и Д). Ненаркотические анальгетики оказывают выраженное обезболивающее действие на использованной модели. Анальгин в дозах 100 – 400 мг/кг повышает порог болевой реакции, а в дозе 300 мг/кг он повышает его на $26,8 \pm 5,9\%$ (рис. 2, Г). Эффект развивается в течение 25 – 30 мин и длится около 1,5 ч. Пенталгин оказывает более выраженное обезболивающее действие: в дозе 300 мг/кг он повышает пороги болевой реакции на $34,9 \pm 13,7\%$ (рис. 2, Д). Использованные препараты не вызывают расслабления мышц в тесте вращающегося стержня и не оказывают влияния ни на один из показателей поведения крыс в открытом поле и не вызывают амнезии (рис. 3, Г и Д).

При сочетанном введении диазепам и анальгина не отмечено изменения эффектов диазепам и анальгетиков по антиконфликтному (рис. 1, Е), обезболивающему (рис. 2, Е), миорелаксантному, седативному, амнестическому (рис. 3, Е) действию.

При сочетанном введении мексидола и анальгетиков в условиях конфликтной ситуации также не отмечено каких-либо признаков взаимодействия между веществами — эффект мексидола сохраняется на прежнем уровне (рис. 1, Ж и З).

При сочетанном применении мексидола и анальгетиков обезболивающий эффект выше, чем для каждого из исследованных веществ (рис. 2, Ж). Комбинация мексидола с пенталгином (50 – 400 мг/кг) также вызывает более выраженный анальгетический эффект, чем при использовании одного мексидола или пенталгина (рис. 2, З). Причина более выраженного эффекта пенталгина в сравнении с анальгином может заключаться в том, что он является сложным препаратом, в состав которого помимо анальгина входят парацетомол, кодеин и другие вещества (пенталгин ICN) [11]. Как было указано выше, у мексидола практически нет побочных эффектов. Исследованные анальгетики в изученном диапазоне доз при сочетанном введении с мексидолом не способствуют появлению миорелаксантного, седативного или амнестического эффекта (рис. 3, З и И).

Таким образом, мексидол оказывает антистрессорное и обезболивающее действие. Он не имеет побочных эффектов, характерных для бензодиазепиновых анксиолитиков — миорелаксантного, седативного, амнестического. Исследованные ненаркотические анальгетики (анальгин, пенталгин) не изменяют антистрессорного действия мексидола, усиливают его обезболивающее действие и не способствуют появлению у него побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Анксиолитик мексидол, подобно диазепаму, оказывает антистрессорное действие в тесте конфликтной ситуации и, в отличие от него, обезболивающее действие по методу оценки порогов болевой реакции.
2. При сочетанном введении мексидола и ненаркотических анальгетиков обезболивающий эффект более выражен, чем при введении отдельно мексидола и анальгетиков. Наиболее эффективно совместное применение мексидола и пенталгина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. М. Барер, А. С. Молчанов, И. К. Гросицкая, *Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России, Москва (2000)*, с. 105.
2. В. М. Булаев, Н. В. Коробков, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 162 – 163.
3. Т. А. Воронина, *Психофармакология. Биол. наркология*, 1(1), 2 – 12 (2001).
4. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 126 – 130.
5. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 153 – 158.

6. Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, *Бюл. exper. биол.*, (5), 519 – 522 (1985).
7. В. Дюк, *Обработка данных на ПК в примерах*, Питер, Санкт-Петербург (1997).
8. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Москва (1995).
9. М. В. Комендантова, Л. И. Ларенцова, Н. К. Голобокий, *Фармакол. и токсикол.*, **35**(3), 137 – 140 (1972).
10. Ю. М. Максимовский, Л. Б. Лазебник, М. В. Лукьянов, Н. Ф. Плавунов, *Экстренные и неотложные состояния в практике стоматолога*, Москва (1999).
11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: в 2 т.*, 14-е изд. перераб. испр. и доп., Москва (2002).
12. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(2), 54 – 56 (1995).
13. С. А. Рабинович, *Современные технологии местного обезболивания в стоматологии*, Москва (2000).
14. A. J. Richtsmeier, R. L. Barkin, and M. Alexander, *Journal of Pain & Symptom Management*, (7) 492 – 495 (1992).
15. J. Vogel, B. Beer, and T. Clody, *Psychopharmacologia*, 21, 1 – 7 (1971).

Поступила 26.06.06

COMBINED ACTION OF MEXIDOL AND NON-NARCOTIC ANALGESICS ON PAIN THRESHOLDS AND EMOTIONAL STRESS BEHAVIOR IN ANIMALS

G. M. Molodavkin, T. A. Voronina, L. I. Larentsova, M. I. Pchelkina, and O. K. Meletova

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

The influence of non-narcotic analgesics analgin and pentalgin in the basic pharmacological effects of diazepam and mexidol has been studied in outbred male albino rats. It is established that both analgesics do not influence the activity of diazepam. At the same time, they potentiate the analgesic action of mexidol without influencing its antistress action and not inducing any side effects. The strengthening influence of pentalgin was more pronounced. It is concluded that mexidol can be administered in combination with non-narcotic analgesics, in particular with pentalgin, for relieving painful syndrome on the background of stress.