

Мета цієї роботи полягала у вивченні процесу гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в умовах *in vitro*.

Було показано, що в умовах *in vitro* лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму піддається ферментальному гідролізу. Різну швидкість цього процесу в органах і тканинах можна пояснити різницею вмісту в них гідролітичних ферментів.

Ключові слова: 3-лауроїлокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, ферментативний гідроліз.

The purpose of this work is studying hydrolysis process of lauryl ether of 3-hydroxyphenazepam *in vitro* conditions.

It was shown that *in vitro* conditions 3-hydroxyphenazepam lauryl ether subjects to enzymatic hydrolysis. Different speed of this process in tissues and organs can be explained by difference of hydrolytic enzymes content in them.

Key words: 3-Lauroiloxy-7-brom(o-chlor)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzdiazepin-2, enzymatic hydrolysis.

УДК 616.858:615.(221+212)-092.9

О. В. Макаренко, канд. мед. наук,
 В. Й. Мамчур, д-р мед. наук, проф.

ІНГІБІТОР NMDA-РЕЦЕПТОРІВ АМАНТАДИН: ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З АНАЛГЕТИКАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що паркінсонізм є актуальною проблемою як для наукової медицини, так і для практичної охорони здоров'я. Хвороба Паркінсона (ХП) — одне з чотирьох найчастіших нейродегенеративних захворювань у людей похилого віку. Від цієї хвороби страждає у середньому 100–200 осіб на 100 000 населення в усьому світі. Хоча досягнення фармакології у цій галузі досить вагомі, актуальною залишається проблема щодо індивідуального підбору лікарських засобів і досконалості принципів терапії при паркінсонізмі з урахуванням форми, стадії захворювання й індивідуальних особливостей пацієнта [1; 2].

На наш погляд, заслуговує на увагу такий лікарський засіб, як амантадин (симетрел, мідантан, ПК-Мерц), який сприяє вивільненню дофаміну з нейронів, що не зазнавали дегенеративного впливу дофамінергічних терміналів стріатуму. При цьому важливо зазначити основні мо-

менти механізму дії цього засобу, а саме:

- вивільнення дофаміну з центральних нейронів;
- затримка поглинання дофаміну невральною клітиною;
- блокада NMDA-рецепторів;
- антихолінергічний ефект.

Як свідчать результати досліджень, амантадин як засіб монотерапії приводить до 40 % поліпшення загального стану у 2/3 хворих із ХП на ранніх її стадіях. Крім того, амантадин достатньо ефективний і на пізніх стадіях: хворі на ХП, які отримують максимальні дози леводопи, відчувають деяку додаткову дію при призначенні обох засобів. Препарат має мінімальний вплив на тремор [3]. Порівняно з антихолінергічними засобами, він відносно вільний від побічних ефектів, які можуть проявлятися галюцинаціями, набряками ніг тощо [4].

Слід зазначити, що однією з найрозповсюдженіших скарг хворих на паркінсонізм є біль.

Фармацевтичний ринок України досить широко представлений засобами групи ненаркотичних аналгетиків, а саме нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Унаслідок поєднання відомих терапевтичних ефектів (знеболювальний, протизапальний, жарознижувальний і антиагрегаційний) із побічними (ульцерогенний, гепатотоксичний, нефротоксичний, гематотоксичний та ін.) постає питання про безпечність і ефективність їх застосування [5]. Враховуючи вищезазначене, вважаємо за доцільне дослідити можливі знеболювальні властивості як самого інгібітора NMDA-рецепторів амантадину, так і зміни ноцицептивної відповіді при використанні різноманітних НПЗЗ за умов терапії амантадином.

Метою роботи була експериментальна оцінка центрального та периферичного компонентів у механізмі знеболювальної дії амантадину (50,0 мг/кг) у комбінації з найрозповсюдже-

нішими аналгетиками — диклофенаком натрію (10 мг/кг), німесулідом (40 мг/кг), целекоксибом (50 мг/кг), парекоксибом (0,8 мг/кг), парацетамолом (150,0 мг/кг) і метамізолом (200,0 мг/кг).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені методом випадкової вибірки на 48 білих щурах масою (200 ± 15) г і 48 білих мишах масою ($22,0 \pm 0,5$) г, розділених на 8 груп (7 дослідних і 1 контрольна) — по 6 тварин у кожній, що знаходилися в стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії [6]. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводили сталеві голчасті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів і їх комбінацій за появою голосової реакції (пицання, вокалізація) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1 [7].

Периферичний компонент болю оцінювали на моделі «оцтовокислих корчів» у мишей. Внутрішньочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота — «корчів», які супроводжуються витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини. Корчі спричиняють 0,6%-м розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньочеревинно через 1 год після внутрішньошлункового застосування досліджуваного препарату та комбінацій [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено, що більшість комбінацій антипаркінсонічного засобу — інгібітора NMDA-рецепторів амантадину з НПЗЗ зберігають свою знеболювальну активність (рисунок). Під впливом амантадину спостерігалася ноцицептивна відповідь у 40,84 % тварин ($P < 0,05$) на 60-й хвилині досліду. При комбінаціях амантадину (А) з диклофенаком натрію, парекоксибом і парацетамолом максимальний болезаспокійливий ефект спостерігався на 60-й хвилині та становив 271,50 % ($P < 0,05$), 177,41 % ($P < 0,05$) і 204,30 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками групи контролю. Крім того, максимальний знеболювальний потенціал у цей же час експерименту був досягнутий у комбінації А + німесулід: больовий поріг збільшився у 2,09 рази ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану.

Цікаві результати спостерігалися при комбінаціях А + целекоксиб і А + метамізол: на

фоні поступового зростання аналгетичного ефекту вже з 30-ї хвилини (на 73,91 % ($P < 0,05$) та 42,48 % ($P < 0,05$) відповідно) максимальна знеболювальна активність спостерігалася на 90-й хвилині — 150,0 % ($P < 0,05$) і 159,06 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану.

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок, що в умовах проведення наших експериментів досліджувані комбінації здатні впливати на формування центрального компонента ноцицептивної відповіді.

При вивченні змін аналгетичної дії на моделі «оцтовокислих корчів» нами отримані такі результати (таблиця). Найвищі показники знеболювальної активності спостерігалися під впливом композиції А + целекоксиб: кількість корчів становила $9,66 \pm 1,74$, що порівняно з показниками групи контролю — $46,66 \pm 4,27$ — відповідало підвищенню аналгетичної активності на 79,29 % ($P < 0,05$). Також виражену антиноцицептивну дію проявили

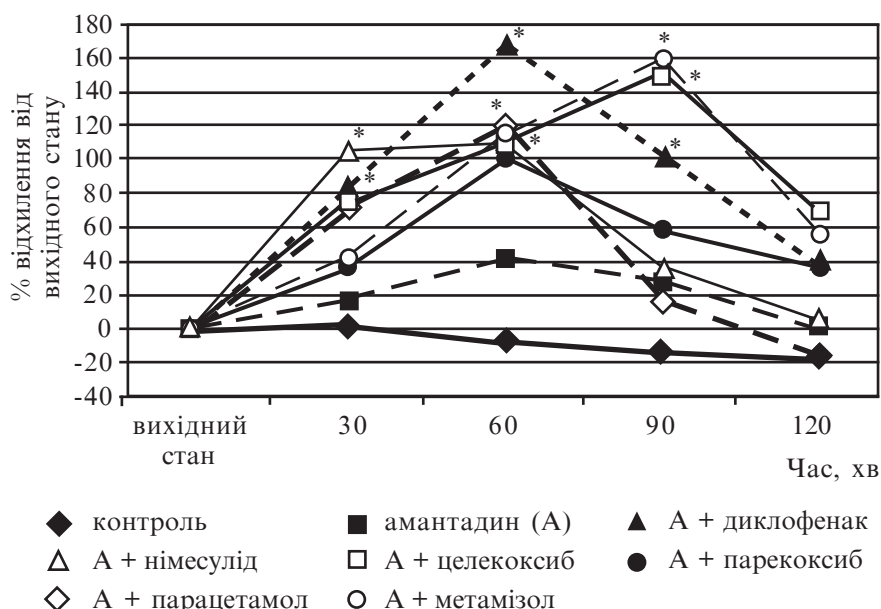


Рисунок. Динаміка змін порога больового реагування (центрального компонента болю — реакція вокалізації) при електроподразненні кореня хвоста інтактних щурів під впливом амантадину в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами: * — $P < 0,05$ щодо порогової больової чутливості у вихідному стані

**Вплив амантадину в комбінації з нестероїдними
протизапальними засобами на рівень
болезаспокійливої дії на моделі «оцтовокислі корчі»**

Дослідна комбінація	Доза, мг/кг, вн/шл	Кількість корчів, $M \pm m$	Аналгетична активність, % (щодо групи контролю)
Фіз. розчин 0,9%-й (контроль)	10 г/0,1 мл	46,66 ± 4,27	—
Амантадин (А)	50,0	23,66 ± 2,09	49,29*
А + диклофенак	50,0 : 10,0	13,66 ± 2,30	70,72*
А + німесулід	50,0 : 40,0	12,33 ± 1,49	73,57*
А + целекоксиб	50,0 : 50,0	9,66 ± 1,74	79,29*
А + парекоксиб	50,0 : 0,8	9,83 ± 1,90	78,93*
А + парацетамол	50,0 : 150,0	21,16 ± 2,22	54,65*
А + метамізол	50,0 : 200,0	10,16 ± 1,40	78,22*

Примітка: * — $P < 0,05$ щодо групи контролю.

комбінації амантадину з целекоксибом (+79,29 %; $P < 0,05$), метамізолом (+78,22 %; $P < 0,05$) та німесулідом (+73,57 %; $P < 0,05$). Під впливом комбінації А + диклофенак кількість корчів знизилася до 13,66 ± 2,30 ($P < 0,05$), що відповідає посиленню знеболювальної дії на 70,72 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками групи контролю.

Аналіз отриманих результатів показав, що на моделі електроподразнення кореня хвоста (реакція вокалізації) амантадин проявив свій максимальний знеболювальний потенціал на 60-й хвилині: больовий поріг дорівнював ($3,00 \pm 0,25$) В ($P < 0,05$), що порівняно з показниками вихідного стану становило 40,84 % антиноцицептивної дії та збільшення у 1,61 разу порівняно

з показниками групи контролю. На моделі «оцтовокислих корчів» під впливом амантадину кількість корчів зменшувалася та становила 23,66 ± 2,09 ($P < 0,05$), що відповідало 49,29 % знеболювальної активності. Тому, очевидно, можна передбачити наявність потенційних аналгетичних властивостей амантадину при болю запального та центрального генезу, що може бути корисним у клінічній практиці лікаря-невролога.

Висновки

Отримані результати змін антиноцицептивної відповіді, спричинених впливом комбінацій амантадину з НПЗЗ, дозволяють, на наш погляд, визначити найперспективніші комбінації. Так, з урахуванням анал-

гетичного потенціалу на моделі формування центрального компонента знеболювальної відповіді та показників зменшення кількості корчів (периферичний компонент ноцицептивної відповіді), найефективнішими у комбінації з амантадином є такі аналгетики: целекоксиб, метамізол і диклофенак натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона.* — М.: Изд-во НЬЮДИАМЕД, 2006. — 184 с.
2. *Страчунская Е. Я.* Паркинсонизм с позиции современных информационных концепций медицины / Е. Я. Страчунская. — Смоленск, 2008. — 208 с.
3. *Садеков Р. А.* Лечение паркинсонизма / Р. А. Садеков, А. М. Вейн. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. — 96 с.
4. *Danielczyk W.* Twenty-five years of Amantadine therapy in Parkinson's disease / W. Danielczyk // J. Neural. Transm. — 1995. — Vol. 46 (Suppl.) — P. 399-405.
5. *Дрогвоз С. М.* Порівняльна оцінка безпечного застосування сучасних НПЗЗ / С. М. Дрогвоз, К. Г. Щокіна, Ю. М. Максимов // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 18-24.
6. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова.* — К., 2002. — 155 с.
7. *Макаренко О. В.* Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // Медичні перспективи. — 2005. — Т. X, № 4. — С. 16-20.
8. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — С. 300-301.

УДК 616.858:615.(221+212)-092.9

О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур.

ІНГІБІТОР NMDA-РЕЦЕПТОРІВ АМАНТАДИН: ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З АНАЛГЕТИКАМИ

У роботі наведена теоретична й експериментальна оцінка можливої знеболювальної активності інгібітора NMDA-рецепторів амантадину у комбінації з ненаркотичними аналгетиками (диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб, парекоксиб, парацетамол і метамізол). Встановлено, що амантадин і його комбінації з аналгетиками здатні впливати на формування центрального (модель електроподразнення кореня хвоста — реакція вокалізації) та периферичного (модель «оцтовокислих корчів») компонента формування ноцицептивної відповіді в інтактних тварин. Найефективніші знеболювальні властивості характерні для комбінацій амантадину з такими аналгетиками, як целекоксиб, метамізол і диклофенак, що важливо враховувати при терапії больового синдрому різного генезу.

Ключові слова: знеболювання, амантадин, нестероїдні протизапальні засоби, паркінсонізм.

UDC 616.858:615.(221+212)-092.9

O. V. Makarenko, V. Y. Mamchur

NMDA-RECEPTORS INHIBITOR AMANTADINE: ANESTHETIC PROPERTIES IN COMBINATION WITH ANALGESICS

This work contains results of the analysis of theoretical and experimental data about probable activity of the inhibitor NMDA-receptors Amantadine, combined with non-narcotic analgetics (Diclofenac sodium, Nimesulide, Celecoxib, Parecoxib Paracetamol and Metamizole). We have determined that Amantadine and its combinations with analgetics are able to influence forming of central (modeling of electric irritation of the queue's root — reaction of vocalization) and peripheral (modeling of convulsions, being induced by the acetic acid) components of the painful response, which intact rats have. The most effective activity belong to combinations of Amantadine with Celecoxib, Metamizole and Diclofenac sodium. This circumstance has to be considered having deal with pain of uncertain origin.

Key words: analgesia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Amantadine, parkinsonism.