

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНКСИОЛИТИКА ДНЕВНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕБИКАРА С АМИТРИПТИЛИНОМ И ДИАЗЕПАМОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В. Н. Хазиахметова, К. В. Лучай, Л. Е. Зиганшина<sup>1</sup>

Установлено, что мебикар, диазепам и amitриптилин в средних терапевтических дозах при внутрибрюшинном введении мышам повышают порог болевой чувствительности на модели “горячая пластина”. Мибикар проявляет более выраженную анальгетическую активность, чем диазепам, и не уступает amitриптилину, повышая порог болевой чувствительности на более ранних сроках наблюдения.

**Ключевые слова:** мебикар; amitриптилин; диазепам; анксиолитики; антидепрессанты; горячая пластина; hot-plate; мыши.

### ВВЕДЕНИЕ

В практической медицине остается потребность в эффективных и безопасных лекарственных средствах для лечения боли, которая может быть продолжительной и инвалидизирующей. Устранение или облегчение боли улучшает физическое и психическое состояние пациента, что благоприятно сказывается на его профессиональной и социальной деятельности. Для этого широко применяются не только нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и наркотические анальгетики, но и психотропные средства: антидепрессанты [2], анксиолитики [9] и другие. Однако при их применении развиваются многочисленные побочные эффекты [1]. Механизм противовоспалительной и анальгетической активности психотропных средств полностью не ясен. Так, исследования различных классов антидепрессантов показывают, что различия их центрального действия однозначно не отражаются на их противовоспалительной активности [8].

В связи с этим наше внимание привлек отечественный дневной анксиолитик мебикар, у которого отсутствуют побочные эффекты, свойственные бензодиазепиновым анксиолитикам. Мибикар не вызывает эмоциональной притупленности, снижения инициативы и активности, ухудшения внимания, памяти, заторможенности, мышечной слабости или сонливости. Прием мебикара не сопровождается ограничением повседневной деятельности пациентов. Мибикар проявляет тимолептические свойства, что послужило основанием для выбора в качестве препарата сравнения трициклического антидепрессанта amitриптилина [3]. Ранее нами было показано, что мебикар обладает противо-

воспалительной активностью [7]. В экспериментальных исследованиях И. Е. Зимаковой было установлено наличие анальгетической активности у мебикара, сравнимой с таковой метамизола (анальгина), однако в дозах, значительно превышающих терапевтические (375 мг/кг, 1500 мг/кг).

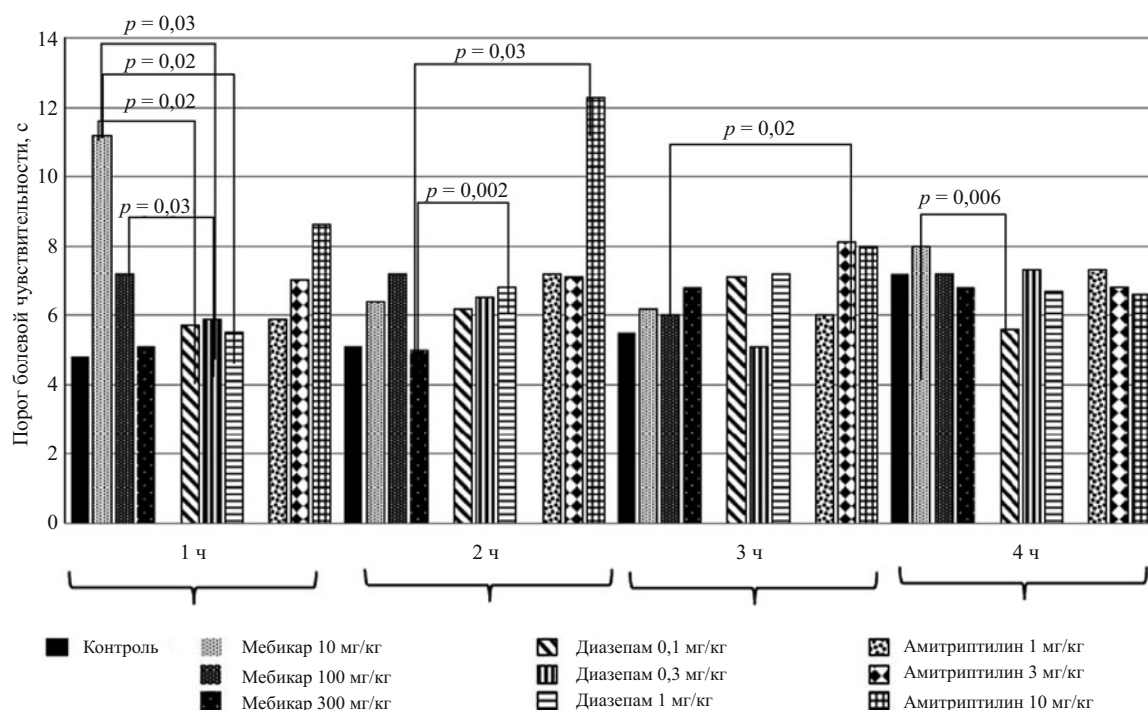
Целью нашего исследования стало сравнительное изучение потенциальной анальгетической активности мебикара, amitриптилина и диазепамы в терапевтических дозах.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 100 белых лабораторных мышах обоего пола массой 18 – 27 г: 10 групп по 10 мышей в каждой (питомник ФГБУ “ФЦТРБ-ВНИ-ВИ”, Казань). Животных содержали в виварии в стандартных условиях. Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в РФ [5], а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986) [4]. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом.

Для определения порога болевой чувствительности, по которому судили о потенциальном анальгезирующем эффекте исследуемых лекарственных средств, использовали термический ноцицептивный тест “горячая пластина” (“Hotplate”). Латентный период облизывания и отдергивания лап мышей определяли с помощью прибора Hot/Cold plate-анальгезия-метр № 35100 UgoBasile (Италия). Для этого животных помещали на разогретую до  $(55 \pm 0,1)^\circ\text{C}$  термостатируемую пластину до и через 1, 2, 3 и 4 ч после однократного внутрибрюшинного введения водных растворов исследуемых лекарственных средств или дистиллированной

<sup>1</sup> НОЦ Фармацевтики ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: 2veronica@mail.ru.



Показатели порога болевой чувствительности мышей на модели “горячая пластина” (секунды) на сроках 1, 2, 3, 4 ч после внутривенного введения мебикара, диазепама и amitриптилина ( $M \pm t, p$  — при сравнении между группами).

воды (контроль). Определяли анальгетическую активность препаратов в терапевтических дозах (минимальная, средняя, максимальная терапевтические дозы) [1]: мебикар 10, 100, 300 мг/кг (ОАО “Татхимпрепараты”, Россия, молекулярная масса 198 г/моль); диазепам — 0,1, 0,3, 1 мг/кг (Варшавский фармацевтический завод АО Польша, молекулярная масса 284,74 г/моль); amitриптилин — 1, 3, 10 мг/кг (ОАО Синтез, Россия, amitриптилин гидрохлорид, молекулярная масса 313,9 г/моль). Растворы готовили на дистиллированной воде. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в соответствующих объемах.

Результаты исследования обработаны с помощью программы Statistica 511, для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Использовали тест Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения. За достоверные принимали различия при уровне вероятности 95 % и более ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели (до введения лекарственных средств) порога болевой чувствительности мышей (латентного времени облизывания лап мышей) достоверно между группами не отличались (табл. 1). Мибикар в дозе 10 мг/кг на сроке 1 ч способствовал увеличению латентного времени облизывания лап мышей на 133 % ( $p = 0,015$ ), по сравнению с контролем. На остальных сроках исследования мебикар в дозе 10 мг/кг не оказывал достоверного влияния на порог болевой чувствительности мышей. Введение мебикара в дозе 100 мг/кг

способствовало увеличению порога болевой чувствительности на сроках 1 и 2 ч на 49 % ( $p = 0,002$ ) и 41 % ( $p = 0,01$ ), соответственно. Мибикар в дозе 300 мг/кг не влиял на величину порога болевой чувствительности мышей на всех исследуемых сроках (табл. 1).

В более ранних исследованиях [7] при изучении противовоспалительной активности мебикара в тех же дозах на модели каррагенин-индуцированного отека лап крыс установлено противовоспалительное действие мебикара с наиболее выраженным эффектом в наименьшей из исследованных доз — 10 мг/кг на ранних сроках развития отека — 1–2 ч. Аналогичным образом, в этом эксперименте наиболее выраженное увеличение порога болевой чувствительности происходило при введении мебикара в наиболее низкой из изученных доз — 10 мг/кг — на сроке 1 ч после его введения. При увеличении дозы до 300 мг/кг анальгетический эффект отсутствовал.

Введение мышам диазепама в дозе 0,1 мг/кг способствовало увеличению порога болевой чувствительности на сроке 3 ч на 29 % от контроля ( $p = 0,040$ ) и не влияло на него на других сроках (1, 2, 4 ч после введения). Диазепам в больших дозах — 0,3 и 1 мг/кг — способствовал увеличению порога болевой чувствительности на 26 % ( $p = 0,053$ ) и 33 % ( $p = 0,016$ ) на сроке 2 ч, соответственно. На других сроках достоверных различий не наблюдалось (таблица). Диазепам во всех исследованных дозах уступал по своей анальгетической активности мебикару в дозе 10 мг/кг на сроке 1 ч ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,03$ ;  $p = 0,02$  соответственно) и в дозе 0,3 мг/кг — мебикару 100 мг/кг на этом же сроке

Показатели порога болевой чувствительности мышей на модели “горячая пластина” (секунды) на различных сроках после внутрибрюшинного введения мебикара, диазепама и amitриптилина ( $M \pm m, p$  — при сравнении с контролем в соответствующий срок измерения)

Группа	Исходные данные с, %	<i>p</i>	1 ч	<i>p</i>	2 ч	<i>p</i>	3 ч	<i>p</i>	4 ч	<i>p</i>
Контроль, <i>n</i> = 10	5,5 ± 0,6 100 %		4,8 ± 0,5 100 %		5,1 ± 0,6 100 %		5,5 ± 0,7 100 %		7,2 ± 1,1 100 %	
Мebикар 10 мг/кг, <i>n</i> = 10	6,2 ± 0,5 112 %	0,22	11,2 ± 2,5 233 %	0,02	6,4 ± 0,8 124 %	0,12	6,2 ± 1,2, 112 %	0,19	8,0 ± 0,7, 112 %	0,26
Мebикар 100 мг/кг, <i>n</i> = 10	6,5 ± 0,4 117 %	0,12	7,2 ± 0,5 149 %	0,002	7,2 ± 0,5 141 %	0,01	6,0 ± 0,5 108 %	0,28	7,2 ± 0,7 100 %	0,49
Мebикар 300 мг/кг, <i>n</i> = 10	4,7 ± 0,4 85 %	0,15	5,1 ± 0,4 106 %	0,29	5,0 ± 0,4 98 %	0,43	6,8 ± 0,7 123 %	0,10	6,8 ± 0,6 94 %	0,37
Диазепам 0,1 мг/кг, <i>n</i> = 10	5,5 ± 0,4 100 %	0,48	5,7 ± 0,7 119 %	0,15	6,2 ± 0,5 121 %	0,1	7,1 ± 0,5 129 %	0,04	5,6 ± 0,5 78 %	0,10
Диазепам 0,3 мг/кг, <i>n</i> = 10	6,2 ± 0,5 112 %	0,19	5,9 ± 0,4 123 %	0,07	6,5 ± 0,4 126 %	0,05	5,1 ± 0,6 93 %	0,38	7,3 ± 0,8 100 %	0,48
Диазепам 1 мг/кг, <i>n</i> = 10	6,2 ± 0,7 112 %	0,23	5,5 ± 0,6 114 %	0,17	6,8 ± 0,3 133 %	0,02	7,2 ± 0,8 131 %	0,07	6,7 ± 0,7 93 %	0,36
Амитриптилин 1 мг/кг, <i>n</i> = 10	5,3 ± 0,5 96 %	0,28	5,9 ± 0,6 124 %	0,09	7,2 ± 1,1 141 %	0,06	6,0 ± 0,7 109 %	0,30	7,3 ± 1,1 101 %	0,46
Амитриптилин 3 мг/кг, <i>n</i> = 10	5,7 ± 0,6 103 %	0,39	7,0 ± 0,5 146 %	0,003	7,1 ± 0,6 139 %	0,02	8,1 ± 0,8 147 %	0,01	6,8 ± 0,9 95 %	0,42
Амитриптилин 10 мг/кг, <i>n</i> = 10	6,0 ± 0,7 109 %	0,29	8,6 ± 1,9 179 %	0,04	12,3 ± 3,4 241 %	0,03	8,0 ± 1,4 145 %	0,07	6,6 ± 0,6 92 %	0,33

исследования ( $p = 0,03$ ). Диазепам 0,1 мг/кг проявлял менее выраженное влияние на порог болевой чувствительности на сроке 4 ч, по сравнению с мебикаром 10 мг/кг ( $p = 0,006$ ). Однако на сроке 2 ч диазепам в дозе 1 мг/кг проявлял более выраженное анальгетическое действие, чем мебикар в дозе 300 мг/кг ( $p = 0,002$ ) (рисунок).

Таким образом, диазепам во всех исследованных дозах на сроках 2 и 3 ч способствовал повышению порога болевой чувствительности у мышей приблизительно на 30 % без какой-либо дозовой зависимости и проявлял менее выраженный анальгетический эффект, по сравнению с мебикаром 10 мг/кг. Наши данные соответствуют результатам более ранних работ, в которых было описано незначительное анальгетическое действие диазепама [10, 11].

Амитриптилин в дозе 1 мг/кг не изменил порог болевой чувствительности мышей на всех сроках регистрации (таблица). В дозе 3 мг/кг амитриптилин вызывал продолжительный анальгетический эффект, который сохранялся до 3 ч, с увеличением порога болевой чувствительности на 46 % ( $p = 0,003$ ) на сроке 1 ч, на 39 % ( $p = 0,02$ ) — 2 ч и 47 % ( $p = 0,01$ ) — 3 ч, по сравнению с контролем. Амитриптилин в дозе 10 мг/кг увеличивал порог болевой чувствительности почти в 2 раза — на 79 % ( $p = 0,038$ ) и 140 % ( $p = 0,03$ ) на сроках 1 и 2 ч, соответственно. Анальгетический эффект

амитриптилина 10 мг/кг был более выраженным, по сравнению с мебикаром 300 мг/кг на сроке 2 ч ( $p = 0,03$ ), и в дозе 3 мг/кг — по сравнению с мебикаром 100 мг/кг на сроке 3 ч ( $p = 0,02$ ). Следует отметить отсутствие достоверных различий в показателях порога болевой чувствительности при сравнении амитриптилина в дозе 10 мг/кг и мебикара в той же дозе 10 мг/кг на всех сроках исследования, хотя для мебикара это была минимальная, а для амитриптилина — максимальная терапевтическая доза (рисунок).

Таким образом, амитриптилин проявлял максимальный анальгетический эффект в наибольшей из исследованных доз (10 мг/кг) и на сроке 2 ч после его введения. Полученные результаты соответствуют данным, полученным при изучении анальгетической активности амитриптилина на модели “паклитаксел-индуцированной термической гипералгезии” [12]. Более ранние исследования флоготропной активности амитриптилина показали, что подобно мебикару, препарат проявлял наиболее выраженный противовоспалительный эффект в наименьшей из исследованных (1, 3 и 10 мг/кг) доз — 1 мг/кг [7], в которой, по результатам настоящих экспериментов, амитриптилин не проявляет анальгетической активности в тесте “горячая пластина”.

Так как тест “горячая пластина” является базисным для выявления активности соединений, подавляющих

соматическую поверхностную и острую боль [6], наши исследования позволили выявить собственно анальгетическую активность мексикара центрального происхождения, подобную amitriptyline. Этот механизм — центральное анальгетическое действие — может вносить вклад в реализацию периферического противовоспалительного действия мексикара, показанного в более ранних экспериментах [7]. Отсутствие анальгетической активности у amitriptyline в дозе 1 мг/кг с одной стороны, и выраженный противовоспалительный эффект в этой же дозе, с другой, напротив, могут свидетельствовать о периферическом генезе противовоспалительного действия препарата. Для уточнения значимости центрального и/или периферического компонентов в механизме действия исследуемых препаратов требуются дальнейшие исследования анальгетической активности мексикара, amitriptyline и diazepam на фоне локального воспалительного процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Мексикар, diazepam и amitriptyline в средних терапевтических дозах повышают порог болевой чувствительности у мышей на модели “горячая пластина”.

2. Анальгетическая активность мексикара в дозе 10 мг/кг превосходит таковую diazepam и сравнима с активностью amitriptyline, проявляясь на более ранних сроках наблюдения.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

Авторы выражают благодарность Штырлину Юрию Григорьевичу, директору НОЦ Фармацевтики КФУ, за неоценимую помощь в работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Большой справочник лекарственных средств*, Л. Е. Зиганшина, В. К. Лепехин, В. И. Петров, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2011).
2. А. Б. Данилов, О. К. Раймкулова, *Неврол. и психиатр.*, **109**(1), 76 – 79 (2009).
3. И. Е. Зимакова, Р. Х. Гумеров, А. М. Карпов, *Здоровье Украины*, № 88 (2004); <http://health-ua.com/articles/551.html> (дата обращения: 29.10.2014).
4. *Европейская конвенция “О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях”*, (1986); URL: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/123.htm> (дата обращения: 29.10.2014).
5. *Об утверждении Правил лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н*, *Рос. газ.*, (2010); URL: <http://www.rg.ru/2010/10/22/lab-oratornaya-praktika-dok.html> (дата обращения: 29.10.2014).
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Москва (2012).
7. В. Н. Хазиахметова, И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(12), 19 – 22 (2011).
8. В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(11), 38 – 43 (2012).
9. О. А. Черненко, *Рус. мед. журн.*, **8**(10), 408 – 410 (2000).
10. L. H. Conti, C. R. Maciver, J. W. Ferkany, M. E. Abreu, *Psychopharmacology*, **102**(4), 492 – 497 (1990).
11. J. H. Jeong, K. B. Choi, B. C. Yi, et al., *J. Auton. Pharmacol.*, **20**(4), 259 – 264 (2000).
12. D. Thangamani, I. O. Edfioghho, W. Masocha, *Sci. World J.*, **2013**, 1 – 8 (2013); <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/240508/citations> (дата обращения: 29.10.2014).

Поступила 09.12.14

## EXPERIMENTAL COMPARATIVE STUDY OF THE ANALGESIC ACTIVITY OF THE DIURNAL ANXIOLYTIC MEBICAR, AMITRIPTYLINE, AND DIAZEPAM

V. N. Khaziakhmetova, K. V. Luchai, and L. E. Ziganshina

Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, 420008 Russia; \* e-mail: 2veronica@mail.ru

It is established that mebicar, amitriptyline, and diazepam administered intraperitoneally at therapeutic doses increase the pain thresholds in mice as manifested in “hot plate” analgesia test. Mebicar was more effective than diazepam and not inferior to amitriptyline in increasing the pain thresholds at earlier time points.

**Keywords:** mebicar; amitriptyline; diazepam; anxiolytics; antidepressants; hot-plate test; mice