

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РЯДА ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТРАВМЕ МОЗГА

Ю. А. Белозерцев, О. А. Щелканова, Ф. Ю. Белозерцев, С. В. Юнцев¹

У животных с контактной черепно-мозговой травмой изучена эффективность снотворных препаратов в различные сроки посттравматического периода. Установлено, что зопиклон проявляют выраженное снотворное действие в 1-ю и 2-ю неделю после травмы, нитразепам, золпидем и мелаксен — в 1-ю неделю. Нейропротекторное действие зопиклона и золпидема выше, чем у мелаксена и нитразепама.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; инсомния; нейропротекция; снотворные средства

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нарушение структуры сна неблагоприятно влияет на течение острого инсульта мозга, а антиинсомнические препараты повышают эффективность его терапии [6, 9]. Нельзя исключить, что лекарственная нормализация сна будет улучшать исход черепно-мозговой травмы (ЧМТ), поэтому необходимо сравнение эффективности снотворных препаратов. Вместе с тем трудности фармакотерапии острого периода ЧМТ связывают с многочисленностью факторов вторичного повреждения мозга (ВПМ), среди которых основными считают гипоксию, ишемию, судорожные явления [1, 5, 11]. Однако, чем массивнее повреждение мозга, тем меньше должен быть перечень используемых препаратов для восстановления неврологических и психических функций [2, 4, 15]. Эти наблюдения делают актуальным поиск снотворных препаратов, действие которых направлено на многие звенья патогенеза черепно-мозговой травмы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 245 белых беспородных крысах массой 140 – 160 г и 106 белых мышках массой 20 – 30 г в соответствии с “Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ” (ГОСТ 3 51000.3 – 96 и 51000.4 – 96) и Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. Контактную черепно-мозговую травму (ЧМТ) наносили с использованием модифицированной методики Аллена [2] под наркозом этаминал-натрием. Антиишемическую активность препаратов определяли после декапитации на уровне 1-го шейного позвонка по продолжительности и частоте агонального дыхания [14]. Антигипоксическую активность препаратов регистрировали по величине резервного времени у крыс в условиях гермокамеры [2, 13]. Антиинсомническую активность оценивали по латентному периоду и продолжительности бокового положения с угнетением рефлекса

переворачивания (righting reflex) на модели болевой стрессовой бессонницы [13].

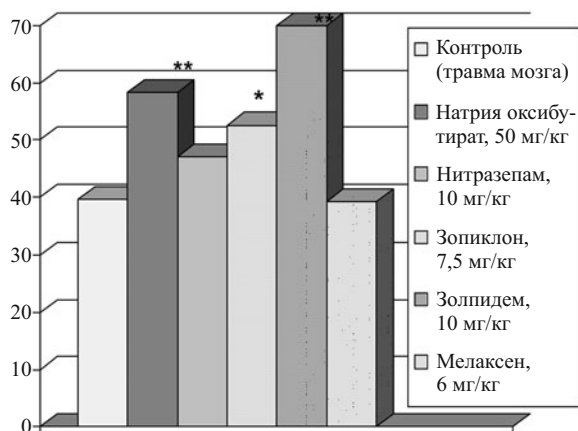
Снотворные препараты вводили внутривенно в течение 15 суток, начиная со 2-го дня посттравматического периода, в дозах, используемых у человека для фармакотерапии нарушений сна [7, 9] с учетом межвидового пересчета доз [13]. Нейропротекторные свойства нитразепама определены в дозах 5 – 10 мг/кг, золпидема — 5 – 20 мг/кг, зопиклона — 2 – 7,5 мг/кг, мелаксена — 3 – 6 мг/кг.

Препаратами сравнения служили: этаминал-натрия (30 мг/кг), натрия оксибутират (50 мг/кг), вазодилатор нимодипин (5 мг/кг), антиконвульсант магния сульфат (80 мг/кг). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ “Биостат”. Оценку достоверности различий (контроль — опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и критерию (U) Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эффективности снотворного действия препаратов в различные сроки острого периода ЧМТ выявил значительные различия между препаратами (рисунок). Исследование, проведенное на 2 – 4-е сутки посттравматического периода, показало, что частота развития сна отмечается у 100% крыс на фоне действия больших доз нитразепама, золпидема и зопиклона. Продолжительность антиинсомнического действия нитразепама и золпидема не изменилась на 4-й день посттравматического периода. Вместе с тем применение зопиклона повышало скорость наступления сна в 2 раза, а время бокового положения увеличивало на 24 % по сравнению данными, полученными у крыс на 2-е сутки после черепно-мозговой травмы. Через 11 суток после ЧМТ не обнаружено четких изменений латентных периодов засыпания на фоне действия ГАМК-позитивных препаратов, а индекс засыпания оставался на уровне 100 % (табл. 1). Вместе с тем по сравнению с 1-й неделей посттравматического периода продолжительность гипногенного эффекта нитразепама уменьшается на 31 % и золпидема — на 51 % ($p < 0,01$). Эффективность специфического действия зопиклона по показателям рефлекса переворачивания

¹ Кафедра фармакологии (зав. — С. В. Юнцев), ГБОУ ВПО Читинская медицинская академия, 672090, Чита, ул. Горького, 39а.



Влияние антиинсомнических препаратов на резервное время у травмированных крыс в условиях гиперкапнической гипоксии.

По оси ординат — резервное время, мин, по оси абсцисс — эффекты препаратов.

Значимость различий контрольная группа — опытная группа: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

(righting reflex) сохраняется на уровне 1-й недели. Эти факты указывают на неодинаковые потенциально терапевтические возможности нитразепама, золпидема и зопиклона в разные сроки острого периода ЧМТ.

Мелаксен в 1-ю неделю вызывал боковое положение у 87–100 % крыс, а продолжительность “сонного” состояния была больше, чем у этаминал-натрия. Вместе с тем, начиная с 11 суток после травмы, антиинсомнический эффект мелаксена исчезал почти полностью (табл. 1).

Измерение частоты и продолжительности гаспинга на фоне глобальной ишемии мозга показало, что короткий курс большинства гипнотиков повышал устойчивость мозга, но в различной степени (табл. 2). Назначение нитразепама селективно повышало частоту агональных дыхательных движений. Однако функционирование мозга в условиях его полной ишемии гораздо эффективнее защищали небензодиазепиновые гипнотики. 6-дневное введение малой дозы зопиклона и золпидема увеличивало продолжительность гаспинга соответственно на 39 и 27 %, высокой — на 80 и 146 % ($p < 0,01$). При этом частота агонального дыхания на фоне действия зопиклона была выше на 109–124 %, а золпидема — 118–164 %. По

сравнению с нитразепамом протекторный эффект зопиклона и золпидема был примерно в 1,5–2 раза выше. Вместе с тем 6-дневное введение животным снотворной дозы мелаксена незначительно влияло на продолжительность и частоту гаспинга (табл. 2).

В серии исследований у травмированных крыс после 11-дневного курса терапии антиинсомническими препаратами определена устойчивость к гиперкапнической гипоксии. Назначение нитразепама и мелаксена не изменяло продолжительности жизни животных, помещенных в гермокамеру. Напротив, применение золпидема и зопиклона значительно повышало устойчивость травмированных животных к гиперкапнической гипоксии. Их антигипоксическое действие было сравнимо с эффектом натрия оксибутирата (рисунок).

Для изучения способности препаратов предупреждать вторичные судорожные реакции у животных моделировали реакцию максимального электрошока на 11-е сутки посттравматического периода. Зопиклон в снотворной дозе предупреждает возникновение реакции тонической экстензии в 72,7 % случаев, уменьшая на 63 % длительность тонической экстензии у остальных крыс (контроль — $9,43 \pm 0,53$ с, зопиклон — $3,5 \pm 0,4$ с, $p < 0,05$). Нитразепам укорачивал на продолжительность судорог 31 %. Остальные препараты были не эффективны.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что при грубых нарушениях структуры сна снижается выживаемость больных с инсультом мозга, а лекарственная нормализация сна повышает вероятность благоприятного исхода мозгового инсульта [7, 8]. Патологические механизмы инсульта и черепно-мозговой травмы во многом являются одинаковыми [4, 5], поэтому снотворные средства, возможно, будут улучшать исходы ЧМТ.

По нашим данным эффективность препаратов неодинакова в различные сроки посттравматического периода. Все изученные препараты вызывают состояние сна в первую неделю после травмы. С учетом латентности снотворного действия при нарушении процесса засыпания предпочтительны золпидем и зопиклон. Зопиклон полностью сохраняет снотворный эффект на второй неделе посттравматического периода. Эти факты в сочетании с тем, что зопиклон и золпидем незначительно меняют

Таблица 1. Характеристика снотворного действия препаратов в первую и вторую неделю посттравматического периода

Группа и препарат	Доза, мг/кг	Латентный период бокового положения, мин		Длительность бокового положения, мин	
		1-я неделя	2-я неделя	1-я неделя	2-я неделя
Этаминал-натрия ЧМТ ($n = 12$)	30	$14,6 \pm 1,41$	$11,6 \pm 1,11$	$12,7 \pm 1,55$	$14,3 \pm 1,7$
Нитразепам ЧМТ ($n = 16$)	5	$17,2 \pm 1,86$	$24,5 \pm 1,4$	$25,9 \pm 2,45^*$	$17,9 \pm 1,61$
	10	$20,7 \pm 2,9$	$13,3 \pm 1,06$	$28,9 \pm 3,9^*$	$20,1 \pm 1,98$
Золпидем ЧМТ ($n = 8$)	5	$14,5 \pm 0,76$	$11,24 \pm 1,07$	$23,1 \pm 2,85^*$	$11,9 \pm 1,2$
	10	$7,6 \pm 0,94^*$	$10,1 \pm 0,99$	$28,6 \pm 2,33^*$	$14,1 \pm 1,73$
Зопиклон ЧМТ ($n = 8$)	2	$19,3 \pm 1,67$	$14,8 \pm 2,84$	$12,4 \pm 1,73$	$13,8 \pm 1,46$
	7,5	$9,3 \pm 0,67^*$	$13,7 \pm 1,25$	$15,4 \pm 1,9$	$15,2 \pm 1,56$
Мелаксен ЧМТ ($n = 15$)	3	$35,8 \pm 3,9^*$	39,5	$16,9 \pm 3,6$	7,5
	6	$39,2 \pm 4,63$	35,4	$12,3 \pm 2,5$	6

Примечание. Значимость различий контроль (крысы с ЧМТ + этаминал-натрия) — опыт: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. n — количество травмированных крыс.

Таблица 2. Влияние антиинсомнических препаратов на агональное дыхание в условиях полной ишемии головного мозга у травмированных животных

Препарат	Доза, мг/кг	Показатели гаспинга	
		Время, с	Частота дыхательных движений
Контроль (мышы с ЧМТ, 6 сутки)	–	13,7 ± 1,7	7,2 ± 0,64*
Нимодипин ЧМТ (n = 8)	5	17,9 ± 1,21*	15,7 ± 1,31**
Нитразепам ЧМТ (n = 17)	5	15,7 ± 1,7	11,1 ± 0,97
	10	16,1 ± 1,31	12,1 ± 1,4*
Зопиклон ЧМТ (n = 17)	2	19,1 ± 1,51*	16,1 ± 1,1**
	7,5	24,7 ± 2,62**	15,1 ± 1,4**
Золпидем ЧМТ (n = 16)	10	17,4 ± 1,59	15,7 ± 1,43**
	20	33,7 ± 2,12**	19,2 ± 1,29*
	3	17,2 ± 1,81	10,8 ± 0,91

Примечание. Значимость различий контроль (крысы после ЧМТ) — опыт (ЧМТ + препараты): * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$. n — количество травмированных мышей.

структуру ЭЭГ ритмов [3, 9], указывают на их высокий антиинсомнический потенциал при ЧМТ.

Исследование спектра протекторных свойств снотворных препаратов свидетельствует о преимуществе золпидема и зопиклона, защищающих травмированный мозг от действия основных факторов ВПМ. В отличие от мелаксена и нитразепама эти средства улучшают функционирование мозга при глобальной ишемии, гипоксии с гиперкапнией и судорогах, которые являются основными факторами ВПМ при ЧМТ [2, 4]. В клинических исследованиях подтверждено позитивное влияние ГАМК-миметиков на течение ишемических повреждений мозга у больных [10]. Очевидно, сочетание гипногенного и протекторного действия золпидема и зопиклона особенно важно для терапии острого периода ЧМТ. Считается, что эти эффекты препаратов базируются на активации ГАМК_A-рецепторных комплексов мозга. Золпидем, вероятно, селективно взаимодействует с VZ₁-участком, а зопиклон — с VZ₁ и VZ₂-участками ГАМК_A-рецепторов различных отделов мозга [12, 16].

ВЫВОДЫ

1. В условиях острого периода черепно-мозговой травмы золпидем, нитразепам и мелаксен проявляют выраженный снотворный эффект в первую неделю, зопиклон — в первую и вторую недели.

2. В условиях острого периода черепно-мозговой травмы золпидем обладает высокой антиишемической и антигипоксической активностью, зопиклон — высоким противосудорожным, антигипоксическим и антиишемическим свойством.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Астраков, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, С.-Петербург (2007).
2. Ф. Ю. Белозерцев, Ю. А. Белозерцев, Ю. А. Ширшов, *Нейропротекторы и черепно-мозговая травма*, ИИЦ ЧГМА, Чита (2007).
3. Ю. А. Белозерцев, *Вестник Рос. военно-мед. акад.*, № 1, ч. II, 663 – 664 (2009).
4. Н. М. Bramlett, D. W. Dietrich, *Медицина неотложных состояний*, № 4, 22 – 34 (2006).
5. Е. И. Верещагин, *Медицина неотложных состояний*, № 2, 47 – 61 (2009).
6. Ф. Е. Горбачева, М. Ю. Чучин, *Фарматека*, № 6, 41 – 43 (2004).
7. Я. И. Левин, *Неврологический журн.*, № 4, 4 – 12 (2004).
8. Я. И. Левин, Р. Л. Гасанов, С. В. Колобов, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 12, 37 – 39 (2000).
9. Я. И. Левин, Г. В. Ковров, *Леч. врач*, № 4, 18 – 21 (2003).
10. Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, 66(2), 53 – 56 (2003).
11. В. Е. Новиков, *Психофармакол. и биол. наркол.*, 7(2), 1500 – 1509 (2007).
12. Э. Д. Тревор, У. Л. Вэй, *Базисная и клиническая фармакология*, Б. Катцунг (ред.), Бином, Москва (2007), сс. 429 – 448.
13. *Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриева (ред.), Москва (2005).
14. D. Gostal, J. E. Torres, *Biol. Neonate*, 179(22), 122 – 131 (2000).
15. A. I. Faden, *JAMA*, 276, 569 – 557 (1996).
16. R. M. Nelson., A. R. Green, D. C., Lambert, et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 130, 1124 – 1130 (2000).

Поступила 31.01.12

COMPARATIVE EVALUATION OF THE HYPNOTIC DRUGS UNDER CONDITIONS OF BRAIN INJURY

Yu. A. Belozertsev, O. A. Shchelkanova, F. Yu. Belozertsev, and S. V. Yuntsev

Department of Pharmacology, Chita State Medical Academy, ul. Gor'kogo 39a, Chita, 672090, Russia

The effect of hypnotic drugs on the brain stability with respect to complete ischemia posttraumatic convulsive reactions and hypoxia has been studied in animals with model brain injury. It is established that zopiclone exhibits pronounced hypnotic effect during the first and second week after brain injury, while nitrazepam, zolpidem, and melaxen are effective in the first week. The neuroprotective effects of zopiclone and zolpidem are more pronounced than those of melaxen and nitrazepam.

Key words: Craniocerebral trauma; insomnia; neuroprotection; hypnotic drug