

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ ПРИ ТРАВМЕ МОЗГА

Ю. А. Белозерцев, Ю. А. Запольская, Ф. Ю. Белозерцев, С. В. Юнцев¹

У животных с контактной черепно-мозговой травмой изучено влияние антиконвульсантов на посттравматические судороги и устойчивость мозга к полной ишемии и гипоксии. Установлено, что ламотриджин, топирамат и натрия вальпроат проявляют выраженное противосудорожное действие, магния сульфат и габапентин — умеренное. Антиишемическая и антигипоксическая активность ламотриджина и натрия вальпроата выше, чем у топирамата и габапентина.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматические судороги, нейропротекция, антиконвульсанты

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным последних лет у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), имеется высокий риск развития посттравматических судорог (ПТС) [1, 2, 7]. Для профилактики ПТС рекомендуют применять карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал [1, 5]. Однако данные рандомизированных исследований указывают на отсутствие достаточной эффективности у предлагаемых антиконвульсантов [3, 8, 10]. Между тем, ранние и поздние ПТС часто сопровождаются ишемическими и гипоксическими расстройствами, что вызывает вторичные повреждения мозга (ВПМ) [2, 4, 6, 15]. Поэтому актуальной задачей является изыскание препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами и выраженной активностью при посттравматических судорогах.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы выполнена на 305 белых беспородных крысах массой 140 – 150 г и 220 мышах 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 [3] под наркозом этаминал-натрием. Антиишемическую активность препаратов определяли после декапитации на уровне 1-го шейного позвонка по продолжительности и частоте агонального дыхания [12]. Антигипоксическую активность препаратов регистрировали по величине резервного времени у крыс в условиях гермокамеры и при гемической гипоксии [3, 9]. Противосудорожную активность оценивали по продолжительности тонической экстензии у крыс, вызванной электрораздражением через глазничные электроды, и величине защитного индекса [9].

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

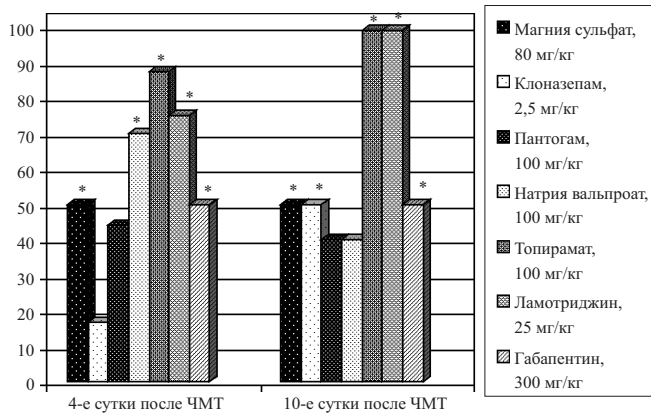
Антиконвульсанты вводили в течение 12 суток, начиная со 2-го дня, в дозах, используемых у человека для фармакотерапии эпилептических и посттравматических приступов [1, 7] с учетом межвидового пересчета доз [9]. Нейропротекторные свойства ламотриджина определены в дозах 12,5 – 50 мг/кг, топирамата — 50 – 100 мг/кг, натрия вальпроата — 50 – 100 мг/кг, клоназепама — 1,25 – 2,5 мг/кг, габапентина — 150 – 300 мг/кг, пантогама — 100 мг/кг. Препаратами сравнения служили антиконвульсант магния сульфат (80 мг/кг), антигипоксикант натрия оксипутират (50 мг/кг) и блокатор кальциевых каналов нимодипин (5 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 антиконвульсантов при судорожных реакциях в условиях острого периода ЧМТ выявил значительные различия между препаратами (рисунок). Введение препарата сравнения магния сульфата и габапентина предупреждало развитие электрошоковых судорог в 1-ю и 2-ю неделю посттравматического периода у 50 % крыс. У остальных животных через 11 суток отмечено уменьшение продолжительности тонической экстензии под влиянием магния сульфата на 35 % и на 75 % — габапентина (табл. 1).

Различная эффективность в течение 1-й и 2-й недели обнаружена при введении клоназепама и натрия вальпроата. Клоназепам не оказывал влияния на возникновение судорог в 1-ю неделю острого периода ЧМТ. На 2-ю неделю препарат в дозе 2,5 мг/кг предупреждал возникновение реакций максимального электрошока в 50 % случаев и уменьшал их продолжительность на 56 % у остальных крыс ($p < 0,01$).

Напротив, натрия вальпроат в 1-ю неделю посттравматического периода у 70 % крыс полностью подавлял развитие судорожной реакции (рисунок), а у остальных животных уменьшал на 77 % ее продолжи-



Противосудорожное действия препаратов в первую и вторую неделю посттравматического периода.

По оси ординат — защитный индекс, %, по оси абсцисс — день после ЧМТ.

тельность (табл. 1). Через 11 суток после травмы эффективность препарата (50–100 мг/кг) значительно снижалась, и судорожные приступы отсутствовали всего в 40 % случаях, а время реакции тонической экстензии укорачивалось на 34–48 %.

Выраженная противосудорожная активность в течение двух недель посттравматического периода характерна для топирамата и ламотриджина. Они снижали возникновение судорожной реакции на 4-е сутки — у 85,5 % травмированных животных под влиянием топирамата, у 75 % — ламотриджина. У остальных крыс препараты примерно наполовину укорачивали время тонической экстензии. На 11-е сутки топирамат и ламотриджин в малых дозах предупреждали развитие реакции тонической экстензии у 87,5 % крыс, в больших — у 100 %.

Таблица 1. Влияние антиконвульсантов на продолжительность судорожных реакций у крыс в первую неделю посттравматического периода

Группа и препарат	Доза, мг/кг	Латентный период тонической экстензии, с		Длительность тонической экстензии, с	
		1-я неделя	2-я неделя	1-я неделя	2-я неделя
Контрольная $n = 12$	—	1,86 ± 0,34	1,6 ± 0,8	9,43 ± 0,531	13,9 ± 1,3
Магния сульфат $n = 20$	80	2,2 ± 0,39	1,74 ± 0,36	6 ± 1,05*	9,4 ± 0,75*
Топирамат $n = 25$	50	0,5	3,25 ± 0,85	5,1	6,5 ± 1,19**
	100		0		0
Ламотриджин $n = 24$	25	0,68 ± 0,12	2,2 ± 0,39	5,5 ± 1,5*	3,5 ± 0,85
	50		0		0
Вальпроат натрия $n = 30$	50		2,3 ± 0,42		7,2 ± 1,01**
	100	2,7 ± 0,5	2,9 ± 0,51	2,2 ± 0,96*	9,1 ± 1,01**
Габапентин $n = 15$	300	0,93 ± 0,44	5,7 ± 0,48*	12,3 ± 0,68*	3,5 ± 0,65**
Клоназепам $n = 15$	2,5	0,7 ± 0,19	4,1 ± 1,16	7,8 ± 0,48*	6,1 ± 0,58**
Пантогам $n = 19$	100	2,1 ± 0,31	2,6 ± 0,28	5,8 ± 0,85*	5,6 ± 0,95**

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

Исследование влияния препаратов на устойчивость животных к полной ишемии головного мозга в посттравматический период выявило значительные преимущества ламотриджина, натрия вальпроата и топирамата (табл. 2).

По сравнению с препаратом сравнения нимодипином малые дозы натрия вальпроата при глобальной ишемии головного мозга на 58 % увеличивали продолжительность гаспинга и на 104 % его частоту, ламотриджин — соответственно на 66 и 172 %, топирамат — на 22 и 108 % ($p < 0,01$). Ряд антиконвульсантов селективно повышали частоту дыхательных движений: габапентин — на 53 %, клоназепам — на 74 %, а нимодипин — на 108 % ($p < 0,01$). С увеличением дозы у ламотриджина, топирамата, натрия вальпроата и клоназепама установлен рост интенсивности антиишемического эффекта (табл. 2).

Следовательно, выраженное нейропротекторное действие при полной ишемии головного мозга проявляют вальпроат натрия и ламотриджин, умеренное — топирамат и клоназепам.

Назначение малых доз препаратов после контактной ЧМТ в течение 11 суток не изменило продолжительности резервного времени у крыс, помещенных в гермокамеру. С увеличением дозы габапентина и пантогама резервное время в условиях гипоксии с гиперкапнией увеличилось на 18–27 %, натрия вальпроата — на 31 %, ламотриджина — на 33 % (табл. 3). Вместе с тем в условиях гемической гипоксии пантогам, натрия вальпроат, топирамат, ламотриджин и габапентин увеличивали резервное время у животных с ЧМТ соответственно на 26; 31,9; 48; 71 и 86 % (табл. 3). Следовательно, выраженной антигипоксической активностью обладают вальпроат натрия и ламотриджин. Их протекторное действие сопоставимо по эффективности с препаратом сравнения натрия оксидбутиратом.

Принято считать, что посттравматические судороги (ПТС) нужно лечить немедленно, так как судорожная

Таблица 2. Влияние антиконвульсантов на показатели агонального дыхания в условиях полной ишемии мозга у травмированных животных

Группа, препарат	Доза, мг/кг	Время гаспинга, с	Количество дыхательных движений
Нимодипин ЧМТ (n = 8)	5	17,9 ± 1,21*	15,7 ± 1,31**
Ламотриджин (ЧМТ) (n = 17)	12,5	22,7 ± 2,19**	19,5 ± 1,03**
	25	42,7 ± 2,91**	18,8 ± 0,85**
Топирамат ЧМТ (n = 13)	50	16,7 ± 1,11	15 ± 1,68**
	100	21,1 ± 1,53**	17,7 ± 0,61**
Вальпроат натрия ЧМТ (n = 16)	50	21,7 ± 2,1**	14,7 ± 1,1**
	100	32,4 ± 2,43**	13 ± 0,73**
Габапентин ЧМТ (n = 13)	150	16,8 ± 1,27	11 ± 0,84*
	300	17,8 ± 1,8	17,1 ± 0,72**
Клоназепам ЧМТ (n = 14)	1,25	16 ± 1,18	12,5 ± 1,02*
	2,5	22,8 ± 2,72**	15,3 ± 1,17**
Пантогам ЧМТ (n = 16)	50	17,8 ± 1,29*	13,4 ± 1,13*
	100	17,6 ± 1,19*	12 ± 1,27**

Примечание. Значимость различий в группах: контрольная — опытная: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$. ЧМТ — животные с черепно-мозговой травмой.

активность приведет к дальнейшему повреждению уже травмированного мозга [5, 15]. Результаты исследований не содержат убедительных данных об эффективности карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала [1, 3, 8]. Одной из причин служит различие механизмов развития ПТС в 1-ю и 2-ю неделю острого периода ЧМТ [5]. По нашим данным эффективность ГАМК_A-миметика клоназепам проявляется во 2-ю неделю после травмы. Очевидно, функционирование ГАМК_A рецепторов важно для регуляции нейрональной возбудимости при поздних ПТС. Вместе с тем эффект ГАМК_B-миметика пантогама одинаков в 1-ю и 2-ю неделю, что предполагает участие ГАМК_B-рецепторов в саногенезе ранних и поздних ПТС. На основании полученных данных натрия вальпроат можно рекомендовать для применения в первую неделю посттравматического периода. Устойчивость судорожных реакций к препарату в течение 2-й недели острого периода ЧМТ может лежать в основе его низкой эффективности в клинике [10].

Топирамат и ламотриджин предупреждают развитие судорог в течение всего острого периода ЧМТ. Можно предположить, что их влияние на патогенез ранних и поздних ПТС опосредовано блокированием потенциал-зависимых натриевых каналов и ограничением глутаматергической активности [6, 7, 11, 14].

Ламотриджин, натрия вальпроат, габапентин и топирамат оказывают нейропротекцию при глобальной ишемии головного мозга и гипоксии. Препараты повышают частоту и продолжительность гаспинга, кон-

Таблица 3. Влияние антиконвульсантов на продолжительность резервного времени у крыс на 11 сутки после черепно-мозговой травмы

Группа, препарат	Число животных	Доза, мг/кг	Резервное время, мин	
			гипоксия с гиперкапнией	гемическая гипоксия
Контрольная (крысы с ЧМТ)	12	—	23,5 ± 1,12	24,6 ± 1,57
Натрия оксибутират	10	50	33,84 ± 2,93**	36,2 ± 3,52**
Клоназепам	7	2,5	26,7 ± 2,57	23,2 ± 1,56
Пантогам	7	100	29,9 ± 1,74**	30,6 ± 2,34*
Натрия вальпроат	8	100	30,2 ± 2,27**	32,2 ± 1,91**
Топирамат	7	100	24,1 ± 1,93	36,4 ± 4,29**
Ламотриджин	8	50	31,4 ± 1,66**	42,2 ± 3,33**
Габапентин	7	300	27,7 ± 1,81*	45,7 ± 4,49**

Примечание. Значимость различий контроль (крысы после ЧМТ) — опыт: * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$. ЧМТ — животные с черепно-мозговой травмой.

тролируемого нейрональными механизмами ствола мозга [13]. Эти средства обладают выраженным протекторным эффектом при гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии. Следовательно, ламотриджин, обладая наиболее выраженным многофакторным нейропротекторным действием, может предупредить развитие ВПМ и ПТС в посттравматическом периоде. Нейропротекторные свойства антиконвульсантов целесообразно учитывать при терапии ПТС.

ВЫВОДЫ

1. В условиях острого периода экспериментальной черепно-мозговой травмы ламотриджин, топирамат и натрия вальпроат проявляют выраженный противосудорожный эффект, габапентин — умеренный.

2. В условиях острого периода черепно-мозговой травмы высокой антиишемической активностью обладают ламотриджин и натрия вальпроат, умеренной — топирамат и габапентин.

3. В условиях острого периода черепно-мозговой травмы ламотриджин и натрия вальпроат оказывают выраженное антигипоксическое действие, габапентин и топирамат — умеренное.

ЛИТЕРАТУРА

- Г. Н. Авакян, *Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение*, "Поматур", Москва (2004).
- С. В. Астраков, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, С.-Петербург (2007).
- Ф. Ю. Белозерцев, Ю. А. Белозерцев, Ю. А. Ширшов, *Нейропротекторы и черепно-мозговая травма*, ИИЦ ЧГМА, Чита (2007).
- Н. М. Bramlett, D. W. Dietrich, *Медицина неотложных состояний*, № 4, 22 – 34 (2006).

5. А. Ю. Макаров, Е. А. Садыков, В. Н. Киселев, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 6, 7 – 11 (2001).
6. В. Е. Новиков, *Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме / Психофармакол. биол. наркол.*, 7(2), 1500 – 1509 (2007).
7. Р. Д. Палмер, Б. С. Мелдрум, *Базисная и клиническая фармакология*, Б. Катцунг (ред.), Бином, Москва (2007), сс. 464 – 491.
8. Е. Posner, *Межд. неврологический журн.*, № 1, 43 – 48 (2006).
9. *Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
10. M. J. Brody, *Epilepsy — medical and social aspects, diagnosis and treatment*, Moscow (2004), p. 74 – 88.
11. T. J. Coderre, K. Naresh, L. Celeste, D. Y. Jonathan, S. C., *J. Neurochem.*, 94(4), 1131 – 1139 (2005).
12. D. Gostal, J. E. Torres, *Biol. Neonate*, 179(22), 122 – 131 (2000).
13. W. M. St-John, *Resp Physn.*, 116(1), 47 – 65 (1999).
14. S. J. Wang, T. S. Sihra, P. W. Gean, *Neuroreport.*, 20, 2255 – 2258 (2001).
15. K. Wojtal, A. Gniatcowska-Nowakowska, S. J. Czuczwar, *Pol. J. Pharmacol.*, 55(4), 535 – 542 (2003).

Поступила 07.02.12

COMPARISON OF NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ANTICONVULSANT DRUGS IN BRAIN INJURY THERAPY

Yu. A. Belozertsev, Yu. A. Zapol'skaya, F. Yu. Belozertsev, and S. V. Yuntsev

Chita State Medical University, ul. Gorkogo 39a, Chita, 672090, Russia

The effect of anticonvulsant drugs on posttraumatic convulsive reactions and the stability of the brain with respect to complete ischemia and hypoxia upon brain injury has been studied in animals with model contact craniocerebral trauma. It is established that lamotrigine, topiramate, and sodium valproate produce a strong effect on convulsive reactions, while magnesium sulfate and gabapentin produce a moderate action. The antiischemic and antihypoxic action of lamotrigine and sodium valproate is stronger than that of topiramate and gabapentin.

Key words: Craniocerebral trauma; post-traumatic convulsions; neuroprotection; anticonvulsants