

В.М. Бахтин, И.Г. Зырянова
**ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ
АНАЛЬГЕТИКОВ НА ПРИМЕРЕ КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ
АМИТРИПТИЛИН И КЕТОРОЛАК (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

V.M. Bakhtin, I.G. Ziryanova
**ACTION POINT OF APPLICATION OF NON-NARCOTIC
ANALGESICS FOR EXAMPLE OF COMPOSITION INCLUDING
AMITRIPTYLINE AND KETOROLAC (LITERATURE REVIEW)**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: rose.silver95@mail.ru

Аннотация. Одной из задач современной фармакологии является поиск новых комбинаций анальгетиков, не обладающих наркотическим эффектом. Максимальный эффект от их применения наблюдается при использовании препаратов, действующих на разные системы регуляции боли. В данной статье изучается механизм действия комбинации «амитриптилин + кеторолак».

Annotation. One of the objectives of the modern pharmacology is finding new combinations of non-narcotic analgesics. Maximal effect of their application observes using drugs which effect on different systems of ache regulation. In this article it's studying action mechanism of combination «amitriptyline + ketorolac».

Ключевые слова: механизм действия, амитриптилин, кеторолак.

Keywords: action mechanism, amitriptyline, ketorolac.

Одной из задач современной фармакологии является поиск анальгетических агентов, имеющих высокую эффективность, сходную с морфином, и при этом не обладающих характерными для него побочными эффектами. [10] В случаях, когда применение наркотических анальгетиков противопоказано, выбор приходится делать в пользу неопиатных препаратов. [1]

Существует ряд лекарственных средств, непосредственно не используемых в качестве обезболивающих, но в механизме действия которых присутствует анальгетический компонент. Примеры: НПВС (ацетаминофен, кеторолак и пр.), антидепрессанты (амитриптилин), некоторые противосудорожные средства (карбамазепин и пр.), средства для

наркоза (кетамин), центральные α_2 -адреномиметики (клонидин). Оптимизация анальгетической терапии связана с созданием готовых форм комбинированных препаратов, включающих опиоидный и неопиоидные компоненты. [13] В последнее время внимание исследователей привлекают также комбинации исключительно неопиатных анальгетиков, к примеру, амитриптилина и кеторолака. [3,13] В настоящее время значительная доля подобных комбинаций включает в свой состав НПВС и анальгетик, влияющий на норадренергическую и серотонинергическую передачу в головном мозге. [1,4,5]

В случае, когда два препарата действуют на различные системы клетки, возникает явление потенцированного синергизма, что приводит к максимальной выраженности фармакологического эффекта. [2] Это явление открывает перспективы в создании новых комбинаций. Учитывая это, становится понятной необходимость в понимании механизмов действия неопиатных анальгетиков.

Цель исследования – обосновать фармакодинамическую целесообразность совместного применения НПВС и трициклических антидепрессантов на примере фармацевтической композиции [5], содержащей амитриптилин и кеторолак.

Материалы и методы исследования

Действие анальгетиков любого типа связано либо с ингибированием болевого анализатора (ноцицептивной системы, НС), либо с активацией антиноцицептивных систем (АНС). В данной работе сопоставляются первичные клеточные эффекты, возникающие в нейронах НС и АНС при действии на них ненаркотических анальгетиков.

Результаты исследования и их обсуждение

НС состоит из двух частей, отвечающих за интерпретацию разных видов боли: эпикритической (быстрой) и протопатической (медленной). [12]

Ноцицепторы представляют собой свободные неинкапсулированные нервные окончания, содержащие различные по типу циторецепторы. Ванилоидные рецепторы TRPV-1 возбуждаются при воздействии термических и механических стимулов; пуринаергические рецепторы P2X отвечают на растяжение. Хеморецепторы возбуждаются от воздействия с ионами H^+ , K^+ , гистамином, брадикинином. [7] Активация ноцицепторов связана с деполяризацией мембраны нейронов и распространением потенциала действия.

Ряд факторов модулирует трансдукцию боли. К ним относят, в частности, ЦОГ-2, повышающую концентрацию простагландинов в очаге воспаления, формирующегося в ответ на повреждение. Простагландины непосредственно не являются значимыми медиаторами боли, но они способны значительно sensibilizировать ноцицептивные нейроны к действию других аллогенов. [10] Особая роль в этом процессе отводится PGE_2 . [11, 7, 9] Выделяясь в очаге воспаления в высокой концентрации, он стимулирует простагландиновые EP_1 -рецепторы, связанные с G_q -белками. Это приводит к запуску инозитолтрифосфатной системы, повышается активность фосфолипазы C,

расщепляющий фосфолипиды мембраны на диацилглицерол и ИТФ, который является аллостерическим регулятором открытия Ca^{2+} -каналов. Поступление Ca^{2+} в цитоплазму нейрона приводит к повышению его возбудимости.

От ноцицепторов по нервным волокнам типа Аδ (для быстрой боли) и С (для медленной) импульс проводится в структуры ЦНС. Тело первого нейрона обоих проводящих путей находится в спинальном ганглии, его аксон в составе задних корешков проходит в задние рога спинного мозга, где оканчивается синапсом на втором нейроне, находящемся в I и II пластинах. [7] В первом синапсе выделяется либо глутамат, либо субстанция Р.

Глутамат является нейромедиатором передачи быстрой боли и воздействует на AMPA и NMDA-рецепторы, стимуляция которых приводит к открытию Na^+ -канала, что сопровождается повышением концентрации положительных зарядов внутри нейрона. В результате возникает гиперполяризация мембраны и формируется потенциал действия. [4]

Нейромедиаторами проводящего пути протопатической боли на уровне спинного мозга являются субстанция Р, нейрокинин А. [11] Они стимулируют специфически тахикининовые метаботропные NK-1 и NK-3 [3] рецепторы, сопряжённые с G_q -белками, активация которых приводит к запуску инозитолтрифосфатной каскадной системы, сопровождающемуся накоплением ионов Ca^{2+} в цитоплазме нейрона. Как результат – деполяризация мембраны и сборка везикул с нейромедиатором следующего синапса (глутаматом). [2]

Далее волокна болевого пути проходят в составе восходящих проводящих путей боковых канатиков в супраспинальные структуры. Волокна пути эпикритической боли находятся в составе неоспиноталамического тракта, оканчивающегося на специфических ядрах таламуса, от которых информация по попадает в область постцентральной извилины. [7]

Волокна пути протопатической боли проходят в составе палеоспиноталамического тракта, оканчивающегося на неспецифических ядрах таламуса, от которых возбуждение иррадирует во все области коры больших полушарий, а так же в структуры лимбической системы. [7]

В головном мозге функционируют три нейронные АНС, одна из которых является опиатной, одна – норадренергической, а третья – серотонинергической.

На нейронах болевого пути располагаются рецепторы к норадреналину (α_2), выделяющемуся из нейронов АНС. Они локализованы в задних рогах спинного мозга, голубом пятне, продолговатом мозге. [2]

Стимуляция постсинаптических α_2 -рецепторов, связанных с G_i -белками, ингибирует аденилатциклязную систему нейрона, за счёт чего нарушается фосфорилирование Ca^{2+} и K^+ -каналов. В таком состоянии кальциевый канал закрыт, а калиевый – открыт. Изменения соотношения концентраций ионов приводят к развитию стойкой гиперполяризации мембраны, что тормозит ноцицептивные нейроны. [2] Доказано, что празозин значительно снижает антиноцицептивный эффект имидамина. Экспериментально обоснована роль

пресинаптических α_1 и постсинаптических α_2 -адренорецепторов в снижении афферентной болевой импульсации на уровне спинного мозга. [8]

Имеются факты, показывающие взаимосвязь хронической боли и недостаточности церебральной серотонинергической системы. [6] Она имеет представительство в околопроводном сером веществе, ядрах шва, среднем мозге. Роль серотонина в регуляции ноцицепции такая же, как и у норадреналина. 5-НТ₁ рецепторы к серотонину сопряжены с G_i-белками, и их стимуляция приводит к торможению ноцицептивных нейронов. [2]

Механизм антиноцицептивного действия комбинации амитриптилин + кеторолак связан с воздействием сразу на две точки болевого анализатора. Амитриптилин как представитель трициклических антидепрессантов является ингибитором обратного нейронального захвата моноаминов. Он путём стимулирует норадренергическую и серотонинергическую АНС. Его используют для купирования болевого синдрома, сопровождающегося депрессивными состояниями. [14] Кеторолак ингибирует ЦОГ-2, что сопровождается снижением синтеза PGE₂. Стимуляция инозитолтрифосфатной системы нейрона снижается, за счёт падает его сенсibilизация к аллогенам.

Выводы:

1. Комбинация «амитриптилин + кеторолак» снижает сенсibilизацию болевых нейронов к аллогенам и активирует норадренергическую и серотонинергическую системы, тормозящие нейроны болевого пути.
2. Компоненты исследуемой композиции воздействуют на разные каскадные системы нейрона, что сопровождается потенцированием их действия.

Литература:

1. В. В. Баландин, Е. С. Горобец. Безопиоидная анестезия/анальгезия и седация у онкологического больного с длительной наркотической зависимостью в анамнезе
2. Венгеровский А. И. Фармакология. Курс лекций: учебное пособие / А. И. Венгеровский. – 4-е изд., перераб и доп. – М.: ГЭОАР-Медиа, 2012. – 736 с.: ил.
3. Л. В. Вохминцева, Н. Н. Маянская. Роль адаптивных гормонов в регуляции содержания катионных белков в нейтрофилах периферической крови // Кубанский научный медицинский вестник, 2011, № 2. – Краснодар: Изд-во КубГМУ, 2011. – с. 18 – 21.
4. А. А. Еременко, Л. С. Сорокина, М. В. Павлов. Комбинации кетопрофена и нефопама для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. – 2013, № 5. – М.: Медицина, 2013. – с. 11 – 15.
5. Зырянова И. Г. Оценка фармакологической активности новой фармацевтической композиции мягкой лекарственной формы(ректальные суппозитории), содержащей кетанов и амитриптилин // Здоровье и образование

в XXI веке. – 2014, № 4. – М.: Некоммерческое партнерство "Сообщество молодых врачей и организаторов здравоохранения".

6. Каракулова Ю.В., Батуева Е.А., Кириченко С.А. Патогенетические механизмы формирования хронической нейропатической боли // Бюллетень медицинский интернет-конференций. – 2012, № 9. – Саратов: ООО «Наука и инновации». – с. 620 – 621.

7. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2012, № 4. – М.: Медицина, 2012. – с. 32 – 40.

8. И. Д. Костадинов, Д. П. Делев, В. Ю. Кокова и др. Экспериментальное исследование роли α_1 адренергических рецепторов в антиноцицептивном эффекте антидепрессанта кломипрамин // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013, № 21. – Новосибирск: Сибак, 2013.

9. И. Н. Костина. Какой нестероидный противовоспалительный препарат выбрать стоматологу? // Проблемы стоматологии. – 2011, № 4. – Екатеринбург: ИП Суворова Любовь Владимировна, 2011. – с. 36 – 38.

10. Е. А. Морозова, А. В. Болкунов, М. П. Долгих, Т. Г. Толстикова, Э. Э. Шульц. Новые перспективные анальгетики // Биомедицина. – 2006, № 4. – М.: Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр биомедицинских технологий РАМН. – с. 98 – 99.

11. И. П. Назаров. Патофизиология болевых синдромов, принципы лечения (сообщение 1) // Сибирское медицинское обозрение. – 2006, № 4. – Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2006.

12. Нормальная физиология: учебник / Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. – 2-е изд., исправл. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.

13. Н. А. Осипова. Комбинированные анальгетические препараты в лечении различных видов боли // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 10. – М.: РМЖ. – с. 527 – 531.

УДК 615.281.9

В.М. Бахтин, Н.А. Белоконова
ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, ИНДУЦИРУЕМЫЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ

Кафедра общей химии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

V.M. Bakhtin, N.A. Belokonova
MAGNESIUM DEFICIENCY CAUSED BY ANTIBIOTIC THERAPY:
PHYSICO-CHEMICAL ASPECTS