Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

#  АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

 **ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

#  «ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ»

#  КОВАЛЕНКО ОЛЕНА ЮРІЇВНА

 УДК 615.211:616.8-009.617:612.83:615.212.001.26

 **ПОШУК ШЛЯХІВ ПІДВИЩЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ**

 **АКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ місцевих анестетиків**

**ПРИ ЇХ ІНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ**

*(експериментальне дослідження)*

 **14.03.05 – фармакологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України

# Науковий керівник: доктор медичних наук, професор МАМЧУР Віталій

#  Йосипович, Дніпропетровська державна медична

#  академія, завідувач кафедри фармакології, клінічної

#  фармакології та технології лікарських засобів.

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор **МОХОРТ Микола**

 **Антонович,** ДУ «Інститут фармакології та токсикології

 АМН України», м. Київ, завідувач відділом

 фармакології серцево–судинних засобів;

 доктор медичних наук, професор **ДЕВ’ЯТКІНА Тетяна**

 **Олексіївна**, ВДНЗ України «Українська медична

 стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава,

 професор кафедри експериментальної та клінічної

 фармакології.

Захист дисертації відбудеться 19 листопада 2008 р. о 15 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при Державній установі «Інститут фармакології та токсикології АМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут фармакології та токсикології АМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

Автореферат розісланий ”\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01,**

**кандидат біологічних наук**



**І.В. Данова**

#### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку операційного знеболювання переваги регіонарної анестезії у порівнянні із загальною анестезією очевидні: у найбільш розвинутих країнах світу у зв’язку з удосконаленням техніки введення препаратів частота використання епідуральної та субарахноідальної регіонарної анестезії становить до 40 - 45% у загальній структурі анестезіологічної допомоги. Найбільш часто даний вид анестезії використовують при урологічних та гінекологічних операціях, для проведення безболісних пологів в акушерській практиці, а також для підтримки тривалого післяопераційного знеболювання (В. А. Корячкин и соавт., 2007; К. Р. Пура, 2007; В. С. Фесенко, 2006; N. Patel, R. Fernando, 2003; R. Sivasankar et al., 2003). Але широкому використанню регіонарної анестезії в клінічній практиці заважає досить висока токсичність місцевих анестетиків, підведених епідурально та субдурально, яка має найбільший прояв у нейротоксичній дії (судомах, непритомності) та порушеннях серцево-судинної діяльності (аритмії, колапс) тощо (О. С. Геодакян, Л. Е. Цыпин, 2006; А. П. Зузова, С. Н. Козлов, 2002; Н. В. Матинян, А. І. Салтанов, 2006; В. А. Светлов, А. Ю. Зайцев, 2004). Тому пошук нових шляхів підвищення ефективності та безпечності використання засобів для регіонарного знеболювання продовжує залишатися актуальним (Ю. Ю. Кобеляцкий, 2006; Р. О. Ткаченко, 2007).

Відомо, що на рівні головного мозку операційні втручання викликають оксидативний стрес. Вивченню змін пластичності нервової системи у відповідь на патологічний біль приділяється важливе місце (М. Л. Кукушкин 2003; I. J. Caderre, 1993).При цьому значна увага надається дослідженням механізмів розвитку процесів спінальної сенситизації і “стрес–індукованої аналгезії”, що обумовлені ефектами низхідної антиноцицептивної системи (А. М. Овечкин, 2003; Н. А. Осипова, 2002; Л. В. Усенко, Г. А. Шифрін, 1993). Експериментально встановлено, що різноманітні засоби медикаментозного знеболювання (наркотичні та ненаркотичні анальгетики, засоби загальної анестезії) у структурах головного мозку проявляють антиоксидативні та протигіпоксичні ефекти (В. Й. Мамчур та ін., 2003).

У зв’язку з цим при вивченні механізмів розвитку знеболюючої дії місцевих анестетиків при їх безпосередньому підведенні до спинного мозку виникає ряд запитань. По–перше, у якій мірі закономірність дії на структури головного мозку простежується на рівні спинного мозку, а саме який характер змін перебігу процесів пероксидації ліпідів проявляється при експериментальному моделюванні болю у тварин? По–друге, чи справляють місцеві анестетики, що використовуються для регіонарної анестезії, самостійний вплив на процеси пероксидації? По-третє, чи супроводжується викликана ними аналгезія антиоксидантними ефектами на рівні спинного мозку?

У доступній нам літературі відсутні будь-які дані відносно відповідей на ці запитання. Тому проведення експериментальних досліджень у даному напрямку дозволить поглибити уявлення про механізми дії місцевоанестезуючих засобів при підведенні до спинного мозку та знайти нові шляхи оптимізації регіонарної анестезії задля більш максимального підвищення її ефективності та безпеки, що і визначає актуальність вивчаємої проблеми.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Результати досліджень, наведених у дисертаційній роботі, є фрагментом науково–дослідних робіт кафедри фармакології та технології лікарських засобів Дніпропетровської державної медичної академії "Розробка методологій оцінки дії анальгетиків, анестетиків, антиоксидантів та їх комбінацій в умовах експериментальної патології ЦНС" (№ держреєстрації 0102U00344) та "Особливості дії нейро- та психотропних лікарських засобів в умовах екстремальних ситуацій", номер держреєстрації - 0199U001559.

**Мета роботи та завдання дослідження.** Метою роботи є експериментальне обгрунтування доцільності комбінованого застосування місцевих анестетиків з адреноміметиками та антиоксидантними засобами для проведення ефективного та безпечного регіонарного знеболювання.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні *завдання*:

1. Визначити у білих щурів показники больової чутливості при інтратекальному введенні місцевих анестетиків лідокаїну та бупівакаїну.

2. Провести первинний фармакологічний скринінг потенційних місцевоанестезуючих засобів серед нових похідних ряду ізомерних хінолонів-4 та хіназолонів.

3. Дослідити вплив місцевих анестетиків на тваринах при різних моделях операційних больових станів (лапаротомія, плантарний надріз, мононейропатія).

4. Вивчити можливість підвищення анальгетичної активності місцевих анестетиків за допомогою адренопозитивних засобів і антиоксидантів при підведенні до спинного мозку, розробити найбільш ефективні їх комбінації.

5. З’ясувати механізми дії місцевих анестетиків та найбільш активних комбінацій препаратів при їх інтратекальному введенні на основі дослідження процесів пероксидації та стану ферментів антиоксидантного захисту у тканинах спинного мозку.

*Об’єкт дослідження:* кролі, морські свинки, щури з моделями больових станів.

 *Предмет дослідження:*анальгетична активність місцевих анестетиків та їх комбінацій з антиоксидантами та адреноміметиками при їх інтратекальному введенні.

*Методи дослідження:* фармакологічні, біохімічні, патоморфологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначена та систематизована дозозалежна анальгетична та анестезуюча активність місцевих анестетиків для регіонального знеболювання (лідокаїну, бупівакаїну) при інтратекальному введенні до спинного мозку в умовах моделювання різних видів операційних травм.

У роботі вперше експериментально розроблено найбільш оптимальні дозовані комбінації місцевих анестетиків лідокаїну та бупівакаїну із α2-адреноміметиком клонідином при інтратекальному введенні, що забезпечує поєднання високої анальгезуючої активності та безпечності.

Знайдено 6 нових сполук серед структурних аналогів активної молекули хіноксикаїну, хінолонів та хіназолонів з помірною анестезуючою активністю, що свідчить про необхідність продовження пошуку в цьому напрямку.

Вперше досліджені показники процесів вільнорадикального окиснення в тканинах спинного мозку при інтратекальному введенні місцевих анестетиків та їх раціональних комбінацій в умовах різних моделей больової травми.

Показано, що на фоні моделювання операційного стану раціональні комбінації препаратів місцевих анестетиків лідокаїну з клонідином та бупівакаїну з клонідином підвищують ефективність та безпеку анестезіологічного захисту від операційного та оксидантного стресу.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на винахід «Комбінований місцевоанестезуючий засіб» № 46525 А від 15.05.2002, Бюл. №5.

**Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.** Робота є експериментально – теоретичним дослідженням, яке поглиблює уявлення щодо знеболюючих та анестезуючих ефектів місцевих анестетиків та іх дозованих комбінацій з адреноміметиком клонідином при підведенні до спинного мозку. Результати проведених досліджень експериментально обгрунтовують доцільність та перспективність нового шляху фармакологічної корекції регіональної анестезії за допомогою використання дозованих комбінацій лідокаїну та бупівакаїну з клонідином для проведення ефективного та безпечного регіонарного знеболювання (інтратекальне введення) при оперативних втручаннях. Це надає можливість підвищення ефективності та безпеки регіональної анестезії при усуненні побічних ефектів за рахунок зниження дози основного місцевоанестезуючого засобу.

За результатами експериментальних досліджень розроблені та видані Методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України «Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств».

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрах фармакології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Луганського медичного інституту, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Запорізького державного медичного університету, Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто було здійснено патентно – інформаційний пошук, проведено аналіз даних літератури за темою дисертації, визначені мета і завдання дослідження, відпрацьовані дослідні моделі операційної травми, згідно за якими виконані експериментальні дослідження, а також проведено аналіз, систематизацію та статистичну обробку отриманих результатів і оформлено їх у вигляді таблиць та рисунків, сформульовано основні положення і висновки роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюдненні в матеріалах доповідей Х Російського національного конгресу «Человек и лекарство» (Москва, 2003), 2-го Російського Наукового товариства фармакологів «Фундаментальные проблемы фармакологии» (Москва, 2003), 4 конгресу «Pain in Europe IV» (Прага, 2003), IV Української науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Актуальні питання фармакології» (Вінниця, 2004), І конференції з міжнародною участю «Проблемы боли и обезболивания в клинической медицине» (Египет, Хургада, 2004), ІІІ Національного з’їзду фармакологів України «Фармакологія 2006 – крок у майбутнє» (Одеса, 2006), І національного конгресу «Человек и лекарство - Украина» (Київ, 2008).

**Публікації.** Заматеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 16 наукових робіт, серед них: 7 статей у наукових фахових виданнях, одні методичні рекомендації, один Деклараційний патент на винахід та 7 доповідей у матеріалах наукових з’їздів та конференцій різного рівня.

**Структура та обсяг дисертації**. Дисертацію викладено на 198 сторінках машинописного тексту. Вона складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень; власних досліджень, представлених 4 розділами; аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та списку використаних джерел із 238 найменувань (133 вітчизняних і країн СНД та 105 іноземних). Робота ілюстрована 27 таблицями та 41 рисунками.

##### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи досліджень.** Експериментальні дослідження виконано на 340 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 220-250 г, скринінгові дослідження проведені на 24 кролях масою 2,5–3,0 кг та 30 морських свинках середньою масою 450-550 г. Догляд, утримання та годування тварин здійснювалися відповідно до вимог нормативних документів у стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії. Досліди проводилися відповідно до Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України (О. В. Стефанов, 2001), відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), Статуту Української асоціації з біоетики (1992 р.).

Предметом фармакологічних досліджень були наступні препарати: 1) місцеві анестетики: лідокаїн – у дозах 100 мкг, 200 мкг та 400 мкг (2 %, 10 %, розчини лідокаїна гидрохлориду в ампулах по 2 мл, “Здоров’я”, Україна); бупівакаїн – у дозах 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг (0,5 %, 0,75 % розчини в ампулах по 5 мл, “Здоровье народу”, Україна); 2) α2-адреноміметик клонідин – у дозах 5 мкг, 10 мкг (0,01 % розчин клофеліну в ампулах по 1 мл, “Фармак”, Україна); 3) антиоксидантні засоби: корвітин – у дозах 5 мг, 10 мг (водорозчинна форма комплексу кверцетину з полівінілпірролідоном, фл. по 0,5 г, “Борщагівський ХФЗ”, Україна) та тіотриазолін – у дозах 5 мг, 10 мг (1 % розчин в ампулах по 2 мл “Галичфарм”, Україна); 4) натрію хлорид, 0,04 мл (0,9 % розчин в ампулах по 10 мл, “Галичфарм”, Україна).

Також було проведено скринінгові дослідження анестезуючої дії 18 нових активних сполук у ряду структурних аналогів активної молекули хіноксикаїну, похідних хінолонів та хіназолонів. Дані сполуки синтезовані професором І. В. Українцем у Державному фармацевтичному університеті м. Харків під шифром У-1-У-18. Загальна хімічна формула досліджуваних похідних активної молекули хіноксикаїну представлені на рис. 1.



де R1=CH3-; CL-; O-; OH-;

###### R2=Alk-;

R3=C3H7.

Рис. 1. Загальна хімічна формула похідних активної молекули хіноксикаїну.

Усі вивчаємі засоби вводились білим щурам інтратекально одноразово в дозованому об’ємі 0,04 мл. При скринінгових дослідженнях сполуки вводили внутрішньошкірно морським свинкам та кролям в об'ємі 0,1 мл, 0,25 мл та інстилювали у кон'юнктивальний мішок ока кроля в об'ємі 0,4 мл.

Вивчення анальгетичного ефекту досліджуваних препаратів проведене згідно етичних вимог до дослідження експериментального болю у тварин із збереженням свідомості, затверджених Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної Асоціації з вивчення болю (IASP). Показники анальгетичної активності вивчали за методом визначення порогу больової чутливості при електричному подразненні кореня хвоста щурів (А. А. Спасов и соавт., 2005). Ноцицептивну чутливість оцінювали за реакцією вокалізації, визначаючи параметри порогу больового реагування у вольтах (В) та рівню моторного блоку тварин у балах. Ступінь аналгезії в дослідних групах реєстрували у вихідному стані та на 1-й, 3-й, 5-й, 10-й, 15-й, 30-й, 60-й та більше хвилинах після одноразового інтратекального введення препаратів, в оптимальних анестезуючих дозах згідно методичних рекомендацій по доклінічному вивченню місцевоанестезуючих засобів (В. І. Мамчур та співавт., 2003). Скринінгові дослідження ступеню активності місцевоанестезуючої дії нових сполук вивчали на моделях поверхневої (термінальної) анестезії (за методом Реньє-Сетнікара), інфільтраційної анестезії (за методом Бюльбрінг-Уейда) та місцевоподразнюючої дії (за методом Лебо і Камаж).

Для моделювання операційного втручання ми обрали різні за ступенем травматизації методики: лапаротомію (А. К. Ярош, 1992; M. P. Vinardel, 1998; M. A. Marty, 1985), плантарний надріз стопи (T. J. Brennan, 1996; Omote Keiichi, 2001) та мононейропатію (В. В. Чурюканов, 2003).

Поглиблене вивчення балансу вільнорадикальних процесів (ВРП) та активності ферментів антиоксидантного захисту в тканинах спинного мозку проведене на моделях операційного стану при підведенні до спинного мозку вивчаємих фармакологічних засобів. Для з’ясування механізмів впливу досліджуваних препаратів на рівень процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали рівень кінцевих продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою - ТБК - активних продуктів - ТБКАП (И. Д. Стальная, Г. Г. Гаришвили, 1977). Стан основних компонентів антиоксидантної системи (АОС) захисту організму оцінювали за активністю ключового ферменту її ензимної ланки: супероксиддисмутази - СОД (С. Чевари 1985, Е. В. Макаренко, 1988); а також за рівнем ферментів редокс-системи глутатіону: глутатіонпероксидази – ГПО (R. Olinescu, S. Nita, 1973; Г. О. Кругликова, Ц. М. Штутман, 1976), глутатіонредуктази - ГР (М. А. Переслягина, 1989) та глутатіону відновленого - ГSH (G. Ellman, 1959).

Отримані дані оброблено статистично за допомогою t-крітерію Ст’юдента. Зміни вважали статистично вірогідними при Р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для оцінки антиноцицептивної активності місцевих анестетиків (МА) було вивчено зміни показників больового реагування за методом електричного подразнення кореня хвоста щура при інтратекальному введенні інтактним тваринам та на моделях операційної травми (лапаротомії, плантарного надрізу, мононейропатії). Обрані моделі експериментально відтворювали проведення різних видів операційних втручань у клінічній практиці. Спостереження динаміки змін больового реагування після оперативного втручання показали достовірне зниження больового порогу тварин відносно показників вихідного стану до 60 % (P<0,05) через 2 години після операції на моделі лапаротомії, до 30 % (P<0,05) до кінця першої доби - на моделі плантарного надрізу стопи та до 25 % (P<0,05) на третю добу при операції мононейропатії. Тобто, експериментально встановлено однонаправлений характер змін порогу больової перцепції тварин у вигляді гіпералгезії, які мають максимальний прояв на моделі лапаротомії.

Проведені первинні скринінгові дослідження оцінки місцевоанестезуючої активності 18 нових сполук у ряду структурних аналогів активної молекули хіноксикаїну, похідних хінолонів та хіназолонів. Вивчення місцевоподразнюючої дії показало відсутність реактивних змін на поверхні шкіри та слизової оболонки ока піддослідних тварин. Дослідження показників індексу умовної активності даних сполук при інфільтраційній анестезії на морських свинках виявили 6 найбільш ефективних з’єднань. По інтенсивності анестезуючої дії найбільш активні з них можна розташувати у наступному порядку: У-14 > У-4 > У-15 > У-2 > У-7 > У-1. Але анестезуючий ефект супроводжувався пригніченням діяльності центральної нервової системи (ЦНС), тривалим моторним блоком, седативним ефектом, які мали негативний вплив на соматичний стан тварин, серцево-судинну систему (ССС) та на систему дихання. Прояви загальної токсичної реакції вивчаємих засобів свідчать про необхідність подальшого вивчення нових молекул з метою одержання більш ефективних та безпечних анестезуючих засобів. Подальші скринінгові дослідження термінального виду анестезії показали, що всі сполуки проявляли невисоку дозозалежну активність на слизовій оболонці ока кролів. Найбільш активними серед них виявилися сполуки №У-5, №У-14 та №У-16, але індекс Реньє даних з’єднань був нижче препаратів порівняння та становив від 685,35 до 916,33 (при максимальному значенні 1300).

Оскільки серед вивчаємих нами нових потенційних місцевоанестезуючих засобів у ряду похідних хінолонів та хіназолонів поки не було знайдено «ідеального» МА, у наступних серіях досліджень нами було проведено аналіз дозозалежного впливу відомих препаратів, які використовують для регіогарної анестезії (лідокаїну, бупівакаїну) на больову перцепцію при їх інтратекальному введенні.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що МА лідокаїн та бупівакаїн дійсно володіють гальмівним впливом на провідність та збудливість елементів спинного мозку. Показано, що лідокаїн у дозі 100 мкг практично не проявляв анальгетичного ефекту. При підвищенні дози препарату у 2 рази (200 мкг) дозозалежно підвищується анальгетична дія у 27 разів, P<0,05 (рис. 2). Однак, моторний блок був неповним (4 бали) і дуже короткочасним.



Рис. 2. Динаміка змін порогу больового реагування при електроподразнення кореню хвоста щурів під впливом регіонарної анестезії лідокаїном (\* Р<0,05 – відносно контрольної групи).

Анальгетична дія препарату у даній дозі продовжується протягом п'яти хвилин, надалі різко знижувалася і вже к 15-й хвилині наближаеться до вихідного стану. У дозі препарату 400 мкг інтратекально анестезія була повною, при моторному блоці 5 балів. Але загальна тривалість анестезії ствновила 15 хвилин. Таким чином, встановлена достатньо коротка анестезуюча дія лідокаїну, що самостійно не може забезпечити оптимальних умов для проведення анестезії при тривалих інвазивних операціях.Подальше підвищення дози було недоцільним, тому що призводило до появи побічних ефектів, які відмічаються також іншими авторами (А. А. Семенихин и соавт., 2007; В. В. Томсон и соавт., 2003; Zaman Nuzhat et al., 1997).

Наступні спостереження показали, що пригнічуючи властивості МА бупівакаїну у дозах 100 мкг, 200 мкг при інтратекальному введенні виявилися набагато більш вираженими, ніж у лідокаїна (рис. 3). Максимальна ступінь анальгезії МА тривала у 5 разів довше, ніж у лідокаїна в дозі 200 мкг. Підвищення дози до 300 мкг викликає у тварин надзвичайно тривалий анестезуючий ефект (до 4,5 годин, P<0,05). Препарат відрізнявся також більш вираженою тривалістю моторного блоку (5 балів) від 30 до 120 хвилин дозозалежно (P<0,05). При безумовній перевазі бупівакаїну за активностю, його застосування обмежено рядом недоліків, які виникають при інтратекальному введенні. Суттєвим негативним явищем препарату є його висока токсичність, що має прояв у пригніченні діяльності ССС та ЦНС: порушення загального стану тварин, збудження, коливання частоти дихання і частоти серцевих скорочень. Отримані результати погоджуються з даними літератури, згідно яких ризик токсичних ефектів бупівакаїну визиває обмеженість його використання у клінічній практиці у хворих з патологією ССС (О. С. Геодакян, Л. Е. Цыпин, 2006; А. П. Зузова, С. Н. Козлов, 2002 та ін.).



Рис. 3. Дозозалежний вплив бупівакаїну на зміни порогу больового реагування при електроподразненні кореню хвоста щурів за умов інтратекального введення (\* Р<0,05 – відносно контрольної групи).

Таким чином, проведені експериментальні дослідження виявляють найбільші загальні дозозалежні закономірності розвитку анестезуючого ефекту при підведенні МА до спинного мозку. За проявом анестезуючої активності при інтратекальному введенні досліджувані засоби можна розташувати наступним чином: бупівакаїн (300 мкг) > бупівакаїн (200 мкг) > бупівакаїн (100 мкг) **≥** лідокаїн (400 мкг) > лідокаїн (200 мкг) > лідокаїн (100 мкг).

 На наступному етапі досліджень ми провели порівняльний аналіз анальгетичних властивостей фармакологічних засобів клонідину, корвітину та тіотриазоліну в якості можливих допоміжних компонентів для складання оптимальної комбінації з місцевими анестетиками. Показано, що інтратекальне введення корвітину в дозах 5 мкг, 10 мкг вірогідно викликало підвищення анальгетичної активності від 15 % до 20 % співвідносно (P<0,05) (рис. 4). Але тривалість максимального анальгетичного ефекту продовжувалася від 5 до 7 хвилин дозозалежно. Активність тіотриазоліну при інтратекальному введенні в дозах 5 мкг, 10 мкг також була невисокою, при підвищенні до 15 % та 23 % відповідно (P<0,05). Тривалість цього стану була короткою (5-7 хвилин).

 

Рис. 4. Порівняльна анальгетична активність препаратів при інтратекальному введенні щурам (\* - Р<0,05 – відносно вихідного стану).

На відміну від попередніх препаратів, клонідин виявив достатньо ефективну знеболюючу дію при самостійному використанні при інтратекальному введенні. Показники анальгетичної активності препарату на максимумі дії становили 176 % (P<0,05) в дозі 5 мкг та 189 % (P<0,05) в дозі 10 мкг при моторному блоці у 2-3 бали. Вони дозозалежно перевищували максимальну знеболюючу дію корвітину на 161 % та 169 %, а тіотриазоліну на 161 % та 165 % відповідно.

Таким чином, за результатами проведених досліджень встановлено помірний анальгетичний ефект корвітину і тіотриазоліну. Клонідин виявляє більш сильний знеболюючий ефект при короткочасному моторному блоці. Залежно від інтенсивності анальгетичного ефекту фармакологічні засоби можна розташувати в наступному порядку: клонідин (5 мкг, 10 мкг) **>** тіотриазолін (5 мкг, 10 мкг) **≥** корвітин (5 мкг, 10 мкг). Зіставлення фармакологічних властивостей даних препаратів для складання можливого комбінованого фармакологічного засобу з оптимальним співвідношенням анестезуючої активності свідчить про перевагу клонідину, що узгоджується з результатами інших дослідників (С.М. Куйян и др., 2000; А. К. Подкорытов и др., 2004).

На підставі проведених досліджень встановлено, що додавання α2-агоніста клонідину у мінімально діючий анальгетичній дозі 5 мкг до підпорогової дози лідокаїну (100 мкг), яка в контрольних дослідженнях не мала адекватного анестезуючого ефекту, викликає клінічно значущу регіонарну анестезію до 30 хвилин при підвищенні показників порогу больового реагування у 35,3 рази, P<0,05 (рис. 5) з повним моторним блоком на висоті регіонарної анестезії (5 балів). Загальна тривалість знеболюючої дії комбінації препаратів досягала 60 хвилин. При збільшенні дози лідокаїну у 2 рази (200 мкг) в комбінації із клонідином (5 мкг) потенційована регіонарна анестезія зростала незначно. Вивчаємі показники порогу больової чутливості підвищувалися у 37,5 разів відносно показників вихідного стану (P<0,05) і були близькими до показників першої комбінації препаратів.



Рис. 5. Тривалість анестезуючого ефекту лідокаїну і його комбінацій із клонідином в залежності від дози (\* - Р<0,05 – відносно вихідного стану).

 Таким чином, результати наших експериментальних досліджень дозволили виявити потенціючудію клонідину при інтратекальному введенні у якості допоміжного засобу. Показано також, що комбінація лідокаїну з клонідином не тільки приводить до розвитку хірургічної стадії регіонарної анестезії, але дозволяє використовувати підпорогові дози основного анестезуючого засобу лідокаїну, що значно зменшує можливість виникнення небажаних ефектів.

Згідно подальших спостережень виявлено (рис. 6), що додавання клонідина у дозі 5 мкг до бупівакаїна у дозі 100 мкг, яка в попередніх дослідженнях мала нетривалий анестезуючий ефект (до 15 хвилин), викликає клінічно значущу регіонарну анестезію. Цей стан знеболювання виникав швидко (до 1 хвилини) та спостерігався на своєму максимумі протягом 60 хвилин після введення комбінації препаратів. Пороги больового реагування були підвищені у 33,3 рази відносно вихідного стану (P<0,05) при моторному блоці на висоті регіонарної анестезії у 5 балів.



Рис. 6. Тривалість анестезуючого ефекту бупівакаїну і його комбінації з клонідином в залежності від дози (\* - Р<0,05 – відносно вихідного стану).

Загальна тривалість анестезуючого ефекту продовжувалася до двох годин при достатньо високій знеболюючий активності, коли анальгетичний ефект у 17,7 разів перевищував вихідні показники (P<0,05). Повне відновлення больової та інших видів чутливості завершилося через три години після введення комбінації препаратів. Динаміка змін антиноцицептивного потенціалу комбінації клонідиу (5 мкг) та бупівакаїну (200 мкг) була аналогічною до змін попередньої комбінації. Але при достатньо тривалій знеболюючій активності (до 3 годин) у щурів виникали небажані ефекти пригнічення ЦНС та ССС.

Таким чином, аналіз змін величин порогу больового реагування при електричному подразненні кореню хвоста щурів під дією дозованих комбінацій бупівакаїну та клонідину дозволив виявити достатньо активну дію клонідину, як засобу для потенціювання регіонарної анестезії. В залежності від ступеню анестезуючої активності, яку викликають ці комбінації, досліджені фармакологічні засоби можна розташувати у ряду: бупівакаїн (200 мкг) + клонідин (5 мкг) > бупівакаїн (100 мкг) + клонідин (5 мкг).

Згідно отриманих нами результатів показано також, що розроблені оптимальні комбінації лідокаїн (100 мкг) + клонідин (5 мкг) та бупівакаїн (100 мкг) + клонідин (5 мкг) забезпечували дуже сильну анестезуючу дію на фоні попереднього введення за 5 хвилин до проведення оперативного втручання. Больовий поріг при введенні даних комбінацій через дві години після операції підвищувався до 186 % (P<0,05) та до 312 % (P<0,05), відповідно. Ступінь моторного блоку визначався у 5 балів в обох комбінаціях. Продовження спостереження через чотири години після операційної травми показало наявність достатньо високого ступеню анальгезії: підвищення больового порогу до 142 % (P<0,05) при введенні комбінації з лідокаїном та до 193 % (P<0,05) при введенні оптимальної комбінації з бупівакаїном. Ці показники перевищували анальгетичну активність при ізольованому використанні максимальних доз препаратів МА. Треба зауважити, що доза анестезуючих засобів лідокаїну (100 мкг) та бупівакаїну (100 мкг) у вивчаємих нами комбінаціїях була набагато меншою, ніж потрібна задля адекватної анестезії при використанні цих анестетиків у вигляді монопрепаратів. Встановлений ефект комбінацій є особливо важливим на фоні значного підвищення больової перцепції при операційних втручаннях.

Таким чином, порівняння ефектів МА, що вводилися ізольовано або у вигляді комбінацій із клонідином, свідчать про безумовну перевагу отриманих нами композицій: лідокаїну (100 мкг) та клонідину (5 мкг), а також бупівакаїну (100 мкг) та клонідину (5 мкг). У розроблених комбінаціях при низьких, підпорогових дозах вдалося досягти адекватного анестезуючого ефекту при регіонарній анестезії перед проведенням оперативного втручання, коли больове реагування і рефлекторна моторна відповідь зазнавали значної редукції. Особливо важливим є здатність комбінацій не тільки підвищувати ступінь знеболювання, але також значно пролонгувати тривалість анестезії. Отримані нами експериментальні дані принципово узгоджуються з літературними даними клінічних спостережень, коли задля зменшення дози основного анестетику використовують ад'ювантні засоби (С. Н. Казьмин и соавт., 2006; В. А. Корячкин и соавт., 2007; К. Р. Пура, 2007 та ін.).

 Для більш поглибленого вивчення механізмів впливу МА та їх оптимальних комбінацій із клонідином на структури спинного мозку при інтратекальному введенні проведено біохімічні дослідження показників рівноваги процесів ВРО та активності ферментів АОС.Нами було вивчено особливості впливу оперативного втручання на прооксидантно-антиоксидантні процеси в тканинах спинного мозку щурів. Так, моделювання мононейропатії призводило до накопичення ТБКАП в тканині спинного мозку, при перевищенні рівня контрольних показників на 43 % (P<0,05). Активність антиоксидантних ферментів змінювалась таким чином: активність СОД зростала майже на 27 % (P<0,05), ГПО – на 20 % (P<0,05), ГР – на 58 % (P<0,05), що призводило відповідно до зростання рівня GSH на 11 % (P<0,05). Плантарний надріз стопи також викликав посилення ВРП в спинному мозку: рівень ТБКАП перевищував контрольні показники на 45 % (P<0,05), при активації ферментів АОС: СОД - на 14 % (Р>0,05), ГР - на 11 % (P<0,05) та ГПО - на 44 % (P<0,05). Виконання операції лапаротомії викликало зростання вмісту ТБКАП в спинному мозку щурів на 60 % (P<0,05). Паралельно були активовані СОД на 38 % (P<0,05), ГР на 33 % (P<0,05), ГПО на 18 % (P<0,05).

Таким чином, вид оперативної травми по - різному впливає на ВРП та стан АОС захисту тканин спинного мозку. Оскільки підвищення вмісту продуктів ПОЛ, а також зростання активності ферментів детоксикації активних форм кисню є неспецифічними тестами, які відображають активність фізіологічної денатурації ендогенних (екзогенних) патогенів нейтрофілами, моделювання больового стресу безпосередньо на тканину спинного мозку можна характеризувати як загальну адаптаційно - компенсаторну стресорну реакцію, коли при посиленні ВРП у відповідному ступені активується АОС, що в цілому погоджується з даними літератури (В. Н. Титов, 2004).

Вивчення впливу МА на ВРП у спинному мозку щурів показало, що інтратекальне введення лідокаїну в оптимальній анестезуючій дозі (400 мкг) призводило до зниження вмісту ТБКАП у нервовій тканині в ділянці введення препарату в середньому на 37 %, P<0,05. Лідокаїн не впливав на активність антиоксидантних ферментів, коливання їх активності були у межах контрольних величин. Через добу після проведеного оперативного втручання без введення МА у тканинах спинного мозку розвивалась декомпенсація прооксидантно – антиоксидантного балансу (рис. 7): спостерігалося підвищення рівеня ТБКАП на 59 %, P<0,05 від контрольних показників. При цьому активність ферментів була пригнічена: активність СОД складала 73,4 % (P<0,05), ГПО – 58,9 % (P<0,05), ГР - 71,5 % (P<0,05), що відповідно знижувало вміст GSH на 56 % (P<0,05). Інтратекальне введення раціональної комбінації лідокаїну з клонідином за 5 хвилин до початку оперативного втручання призводило до поліпшення стану ВРП та нормалізації процесів антиоксидантного захисту у тканинах спинного мозку тварин. Так, вміст ТБКАП відновився на 18,4 % (P<0,05) відносно операційної травми, показники СОД – до рівня контрольних величин.



 Рис. 7. Зміни оксидантно - антиокисного балансу тканин спинного мозку щурів на фоні передопераційного знеболювання комбінацією лідокаїну та клонідину (\* - Р<0,05 – відносно контролю).

Профілактичне введення вивчаємої комбінації знижувало виснаження як ферментної, так і неінзимної ланки АОС, коли показники ГР нормалізувалися на 20,5 %, ГПО – на 29,1 %, а GSH – на 32,5 %, Р<0,05 (рис. 8).

Таким чином, проведені дослідження доводять, що лідокаїн можна вважати препаратом з антиоксидантними властивостями, тому що його введення пригнічує ВРП. Дані процеси виникають як внаслідок власних властивостей препарату, так і у відповідь на реакцію пригнічення загальнометаболічних процесів та енергоутворення, що є необхідною умовою посилення пероксидації, на що вказують також інші автори (Л. В. Усенко и соавт., 1998; Б. С. Утешев и соавт., 1997).



 Рис. 8. Зміни показників системи глутатіону у тканинах спинного мозку щурів на фоні передопераційного знеболювання комбінацією лідокаїну та

клонідину (\* - Р<0,05 – відносно контролю).

Інтратекальне введення комбінації лідокаїну та клонідину відповідає дії, притаманній лідокаїну, але рівень впливу на ПОЛ дещо вищий, що доводить більш високу активність дії даної комбінації. Інертність антиоксидантних ферментів нервової тканини на введення комбінації лідокаїну та клонідину свідчить про відсутність його побічних нейрохімічних ефектів. Використання раціональної дозованої комбінації лідокаїну та клонідину з метою премедикації зменшувало стресорну відповідь вивчаємої тканини спинного мозку щурів.

 Вплив бупівакаїну у дозі 200 мкг відрізняється від дії попередніх препаратів. Показано, що активність ферментів вірогідно знижувалась як у ділянці введення, так і вище місця ін’єкції: СОД - на 20 % та на 18 %, ГПО – на 5 % і 15 %, ГР – на 39 % та 44 % співвідносно, що призводило до зниження рівня GSH на 5% і 9% відповідно (Р<0,05). Введення бупівакаїну у дозі 300 мкг впливало на стан процесів пероксидації та систему глутатіону у більшому ступені. Особливості дії бупівакаїну виникають, вочевидь, внаслідок розповсюдження нервовою тканиною в результаті гарного розчинення в ліпідній фазі. Зростання концентрації активної речовини посилює знайдені ефекти, не змінюючи їх векторності. Тобто нашими дослідженнями встановлено, що на відміну від лідокаїну та його комбінації, бупівакаїн дозозалежно погіршує стан ензимної ланки системи антиоксидантного захисту.

При інтратекальному введенні раціональної комбінації бупівакаїну (100 мкг) та клонідину (5 мкг) за 5 хвилин до проведення експериментальної операційної травми значно поліпшується стан рівноваги показників пероксидації та антиоксидантного захисту та знижується ступінь травмуючої дії самого оперативного втручання (рис. 9).





 Рис. 9. Вплив комбінацій бупівакаїну та клонідину на показники пероксидації та антиоксидантного захисту на фоні операційної травми

Показники ТБКАП нормалізовувалися на 24,3 %, а активність СОД відновлювалась до стану контрольних тварин відносно травмуючої дії, що спостерігається через добу після проведення операції без введення даної комбінації препаратів. Досліджувана комбінація бупівакаїну з клонідином вірогідно зменшувала негативний вплив операційного втручання на антиокисну систему у тканинах спинного мозку: показники ГР стабілізувалися на 14,5%, ГПО – на 30,1 %, GSH – на 31 % відносно ушкоджень, виникаючих через добу після операційної травми. Передопераційна анестезія комбінацією бупівакаїну з клонідином у більшому ступені стабілізувала процеси ліпідної пероксидації при інактивації дослідних ензимів, що можна пояснити особливостями впливу даної композиції на ці компоненти.

Таким чином, для стабілізації окисно-антиоксидантного балансу нервової тканини спинного мозку при проведенні травматизуючого оперативного втручання вважаємо за доцільне здійснювати анестезію інтратекальним введенням комбінації лідокаїну та клонідину. Для запобігання ланцюгової реакції процесів ліпідної пероксидації доведено переваги інтратекального введення композиції бупівакаїну та клонідину, що більш активно покращує показники процесів рівноваги прооксидантно-антиоксидантного балансу через добу після оперативного втручання. Отримані експериментальні дані підтверджують можливість використання даної комбінації також для проведення тривалого післяопераційного знеболювання.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування наукової задачі, спрямованої на підвищення ефективності та безпечності реґіонарного знеболювання шляхом сумісного використання місцевих анестетиків (лідокаїну, бупівакаїну) із препаратами інших груп.

 1. Операційна травма (лапаротомія, плантарний надріз, мононейропатія) посилює больову перцепцію у білих щурів на 60 % при лапаротомії (Р<0,05),

 на 30 % при плантарному надрізі та на 25 % при мононейропатії. При цьому спостерігається підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення: збільшення рівня ТБКАП на 60 % (Р<0,05), СОД - на 38 % (Р<0,05), а ГПО – на 18 % (Р<0,05), що свідчить про порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах спинного мозку.

2. Інтратекальне введення лідокаїну та бупівакаїну білим щурам супроводжується дозозалежним ослабленням як больового реагування, так і рухової еферентної реакції, що найбільш виражено спостерігається у бупівакаїна в дозі 300 мкг (у 38 разів, Р<0,05) та у лідокаїна в дозі 400 мкг (у 29 разів, Р<0,05). Використання цих анестетиків зменшує явища гіпералгезії, особливо у бупівакаїна при попередньому введенні до оперативного втручання.

3. Серед 18 досліджених структурних аналогів хінолонів та хіназолонів виявлено 6 сполук: У-14, У-4, У-15, У-2, У-7, У-1, які мають помірну анестезуючу активність, однак їм притаманна токсична дія у вигляді пригнічення певних функцій ЦНС (заторможеність, засинання, тривала редукція рухової активності, а також іноді напади судом) та порушення частоти дихання.

4. Клонідин при інтратекальному введенні білим щурам у дозі 5 мкг/тварину підвищує поріг больової чутливості на 176 % (Р<0,05) та знижує моторну реакцію у порівнянні з контролем, що свідчить про наявність анальгетичної активності на відміну від корвітину та тіотриазоліну, які виявляли незначний протибольовий ефект.

5. Комбіноване застосування лідокаїну або бупівакаїну у підпорогових дозах (100 мкг/тварину) із клонідином (5 мкг/тварину) при попередньому інтратекальному введенні за 5 хвилин до оперативного втручання (лапаротомії) підвищує поріг больової чутливості у білих щурів у 35,3 рази (Р<0,05) протягом 30-60 хвилин без будь-яких небажаних ефектів. Найбільш виразну анестезуючу активність виявляє комбінація бупівакаїну з клонідином. Інтратекальне введення оптимальних комбінацій (лідокаїн 100 мкг або бупівакаїн 100 мкг із клонідином 5 мкг) не приводять до появи будь-яких морфологічних чи гістохімічних змін у тканинах спинного мозку, що свідчить про безпечність їх використання.

6. Проведення реґіонарної анестезії лідокаїном дозозалежно викликає позитивний вплив на стан окислювального обміну у тканинах спинного мозку тварин, зменшуючи порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу. Бупівакаїн при самостійному інтратекальному введенні тваринам змінював рівновагу процесів пероксидації, викликаючи більший вплив на стан ферментативної ланки системи глутатіону. Розроблені оптимальні комбінації місцевих анестетиків: лідокаїн (100 мкг) + клонідин (5 мкг) та бупівакаїн (100 мкг) + клонідин (5 мкг) при інтратекальному введенні до спинного мозку викликали ефективний нормалізуючий вплив на стан окислювального обміну в гомогенатах спинного мозку, приводячи до редукції процесів пероксидації, зменшуючи ступінь травмуючого впливу при моделюванні операційного стану. Експериментальні дослідження обґрунтовують доцільність застосування запропонованих раціональних комбінацій в анестезіологічній клініці при хірургічних втручаннях.

 **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Коваленко Е. Ю. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для местной анестезии / В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, Л. Г. Алмакаева, И. В. Шевченко, М. С.Алмакаев // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 8. – С. 6–10. *Внесок дисертанта – узагальнення літературних даних, підготовка матеріалів до друку.*

2. Коваленко Е. Ю. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для местной анестезии / В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, Л. Г. Алмакаева, И. В. Шевченко, М. С. Алмакаев // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 9. – С. 7–12. *Внесок дисертанта – узагальнення літературних даних, підготовка матеріалів до друку.*

3. Коваленко О. Ю. Фармакологія місцевих анестетиків / О. Ю. Коваленко // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 10. – С. 10–17.

4. Коваленко О. Ю. Вплив місцевоанестезуючих засобів на стан оксидантно-антиоксидантного балансу тканин спинного мозку щурів за умов операційної травми / О. Ю. Коваленко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11 (2/1). – С. 542–544.

5. Коваленко О. Ю. Вплив місцевого анестетику бупівакаїну на стан больової перцепції щурів при інтратекальному введенні / О. Ю. Коваленко // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 3 (48). – С. 22–24.

6. Коваленко О. Ю. Особливості анальгетичної активності раціональних комбінацій місцевоанестезуючих засобів та клонідину при підведенні до спинного мозку в експерименті / О. Ю. Коваленко, В. Й. Мамчур // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 2. – С. 84–88. *Внесок дисертанта – виконання експериментальних досліджень, обробка та інтерпритація даних, підготовлен матеріал до друку.*

7. Коваленко О. Ю. Дія місцевоанестезуючого засобу лідокаїну на стан больового реагування щурів при інтратекальному підведенні до спинного мозку / О. Ю. Коваленко // Світ біології і медицини. – 2008. – № 3. – С. 62–65.

 8. Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств : метод. рек. / [Мамчур В. И., Коваленко Е. Ю., Степанюк Г. И., Столярчук А. А.]; ГФЦ МЗ Украины. – К. :2003. – 48 с. : табл.

9. Дек. пат. № 46525 А Україна, МПК 7 А 61 Р 23/00, 23/02. Комбінований місцевоанестезуючий засіб / Мамчур В. Й., Забашний С. І., Коваленко О. Ю., Алмакаєва Л. Г.; заявники та патентовласники Мамчур В. Й., Забашний С. І., Коваленко О. Ю., Алмакаєва Л. Г. - № 2001085543 ; заявл. 03.08.2001; опубл. 15.05.2002, Бюл. № 5.

10. Коваленко Е. Ю. Роль анальгетиков и антиоксидантов в коррекции экстремальных состояний / В. И. Мамчур, Е. Т. Зленко, Е. А. Подплетняя, В. И. Опрышко, Т. А. Скочко-Волкова, Е. Ю. Коваленко, С. Н. Дронов, В. И. Жилюк // Человек и лекарство : Х Российский национальный конгресс, 7-11 апреля 2003 г. : тезисы докладов. – Москва, 2003. – С. 630.

11. Коваленко Е. Ю. Медикаментозная анальгезия при экстремальных состояниях / Е. Ю. Коваленко, В. И. Мамчур, Е. Т. Зленко, В. И. Опрышко, Е. А. Подплетняя, Е. Ю. Коваленко, С. Н. Дронов, В. И. Жилюк, В. Ю. Слесарчук, Е. М. Демченко // Фундаментальные проблемы фармакологии : сб. тезисов 2-го Съезда Российского Научного Общества фармакологов, 21-25 апреля 2003 г. – Москва, 2003. – Ч. 2. – С. 8.

12. Kovalenko H. Yu. Brain lipid peroxidation in condition of pain and analgesics application / V. I. Mamchur, H. A. Podpletnyaya, H. T. Zlenko, T. A. Skochko-Volkova, H. Yu. Kovalenko // Pain in Europe IV : IV Congress of EFIC, Sept. 2-6, 2003 : abstracts. – Prague, Czech Republic, 2003. – P. 271.

13. Коваленко Е. Ю. Способ повышения безопасности и эффективности обезболивающей терапии / В. И. Мамчур, Е. А. Подплетняя, Е. Ю. Коваленко, О. В. Макаренко, В. Ю. Слесарчук, К. А. Кравченко // Актуальні питання фармакології : IV Українська науково-практична конференція з міжнародною участю з клінічної фармакології, 7-8 жовтня 2004 р. : матеріали. – Вінниця, 2004. – Ч. 2. – С. 95.

14. Коваленко Е. Ю. Новые оригинальные и комбинированные препараты с анальгетической активностью / Е. Т. Зленко, В. И. Мамчур, В. И. Опрышко, Е. Ю. Коваленко, Е. М. Демченко, Л. И. Касьян, Н. В. Хомяк, О. В. Макаренко // Проблемы боли и обезболивания в клинической медицине : сб. науч. работ по материалам I Конференции с международным участием, 3-7 декабря 2004 г. : тезисы. - Египет, Хургада, 2004. - С. 33.

15. Коваленко Е. Ю. Анализ нейрохимического действия местноанестезирующих средств при регионарной анестезии в эксперименте / Е. Ю. Коваленко // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє : ІІІ Національний з’їзд фармакологів України, 17-20 жовтня 2006 р. : тези. – Одеса, 2006. – С. 74.

16. Коваленко О. Ю. Вивчення особливостей анальгетичної дії бупівакаїну при підведенні до спинного мозку з метою оптимізації операційного знеболювання в експерименті / О. Ю. Коваленко // Человек и лекарство – Украина : І Національний конгрес, 26-28 березня 2008 р. : матеріали. – Київ, 2008. – С. 163.

**АНОТАЦІЯ**

Коваленко О. Ю. Пошук шляхів підвищення анальгетичної активності та безпечності місцевих анестетиків при їх інтратекальному введенні (експериментальне дослідження). **– Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ, 2008.**

 **Дисертаційну роботу присвячено пошуку шляхів оптимізації регіонарного знеболювання з метою підвищення його ефективності при зменшенні можливостей виникнення негативних ефектів анестезуючих засобів. В дослідженнях на щурах вивчалася динаміка сегментарних та супрасегментарних механізмів больової перцепції в умовах моделей післяопераційної больової травми (лапаротомія, мононейропатія, плантарний надріз). Проведено пошук ефективних речовин із анестезуючими властивостями серед нових сполук у ряду похідних хінолонів та хіназолонів, а також вивчено особливості проявів дозозалежної анальгетичної та анестезуючої активності місцевих анестетиків лідокаїну і бупівакаїну.**

**При порівняльному аналізі анальгетичної активності адренотропних засобів та антиоксидантів при підведенні до спинного мозку розроблено оптимальні дозовані комбінації місцевих анестетиків лідокаїну та бупівакаїну з α2-адреноміметиком клонідином, які викликають адекватну анестезуючу дію при відсутності негативних проявів на організм тварин.**

**Нейрохімічними дослідженнями встановлено, що в умовах моделювання операційної травми у тканинах спинного мозку щурів виникають порушення рівноваги між процесами вільнорадикального окиснення та активністю ферментів антиоксидантного захисту. Отримані дані особливостей дозозалежного впливу інтратекального введення місцевих анестетиків лідокаїну і бупівакаїну на регуляцію перебігу процесів пероксидації ліпідів мембран у тканинах спинного мозку. Показано також, що раціональні комбінації лідокаїну із клонідином та бупівакаїну із клонідином при їх інтратекальному введенні викликають позитивний вплив на стабілізацію процесів рівноваги окисно-антиоксидантного балансу у тканинах спинного мозку щурів.**

**Отримані результати мають істотне значення для розробки нових підходів до підвищення ефективності та безпечності проведення регіонарної анестезії.**

Ключові слова**:операційна травма, місцеві анестетики (лідокаїн, бупівакаїн), клонідин, інтратекальне введення, тканини спинного мозку, вільнорадикальне окиснення, антиокисна система глутатіону.**

**АННОТАЦИЯ**

Коваленко Е. Ю. Поиск путей повышения анальгетической активности и безопасности местных анестетиков при их интратекальном введении (экспериментальное исследование). **– Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины», Киев, 2008.**

**Диссертационная работа посвящена экспериментальному поиску путей оптимизации регионарного обезболивания с целью повышения эффективности анестезиологической защиты и снижения возможных проявлений нежелательных побочных эффектов местноанестезирующих средств. В настоящее время в клинике отсутствует «идеальный» местный анестетик, который соответствовал бы всем требованиям, необходимым для проведения безопасного регионарного обезболивания.**

**В основе нашей работы был положен поиск эффективных местных анестетиков среди новых соединений, а также разработка оптимальных комбинаций препаратов местных анестетиков с добавлением препаратов других групп для снижения риска возникновения токсических проявлений.**

**В экспериментальных исследованиях на крысах была изучена динамика сегментарных и супрасегментарных механизмов болевого реагирования в условиях адаптированных моделей послеоперационной болевой травмы (лапаротомия, мононейропатия, плантарный надрез). Показано, что все виды оперативного вмешательства нарушают баланс ноци- и антиноцицептивной системы в сторону усиления болевой перцепции (гипералгезии) у животных, наиболее сильно выраженной на модели лапаротомии.**

**Проведен скрининг новых эффективных веществ с возможными анестезирующими свойствами в ряду аналогов активной молекулы хиноксикаина, производных хинолонов и хиназолонов. Среди них было выявлено** **6 соединений с наиболее активным анестезирующим действием, однако им были присущи нежелательные побочные эффекты в виде торможения деятельности центральной нервной системы.**

**Были исследованы особенности проявления дозозависимых эффектов анальгезирующей и анестезирующей активности при интратекальном введении местных анестетиков лидокаина и бупивакаина животным в условиях моделей послеоперационной болевой травмы. Установлено, что при достижении достаточно эффективной по глубине, скорости наступления и продолжительности действия анестезии при интратекальном введении препаратов возникают проявления нежелательных побочных эффектов со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем у животных, особенно выраженное у бупивакаина.**

**С целью снижения риска возникновения побочных эффектов изучаемых местных анестетиков при их интратекальном введении, экспериментально установлена возможность комбинации местных анестетиков и лекарственных средств других групп (адреномиметиков, антиоксидантов). Разработаны оптимальные дозированные комбинации местных анестетиков (лидокаина, бупивакаина) и α2-адреномиметика клонидина, отличающиеся наличием высокой анестезирующей активности и безопасности при проведении регионарного обезболивания. В изученных нами комбинациях препаратов дозы основного действующего вещества были значительно ниже, чем эффективные анестезирующие, необходимые для интратекального введения в условиях монотерапии данными препаратами.**

Нейрохимическими исследованиями показано, что при экспериментальной операционной травме в тканях спинного мозга белых крыс возникают нарушения равновесного баланса между процессами перекисного окисления и состоянием активности ферментов антиоксидантной защиты: показателей СОД и редокс – системы глутатиона (ГПО, ГР, GSH). Установлено, что происходят сдвиги в сторону активации процессов пероксидации: повышение содержания ТБКАП и в соответствующей степени активации АОС, которые можно рассматривать как адаптационно-компенсаторную реакцию. Наиболее неблагоприятные изменения в тканях спинного мозга были выявлены на модели лапаротомии.

**Экспериментальные исследования особенностей действия местноанестезирующих средств при интратекальном введении на состояние равновесия процессов ПОЛ-АОС выявили дозозависимое влияние лидокаина и бупивакаина на регуляцию процессов пероксидации и активность ферментов антиоксидантной защиты. При этом бупивакаин, в отличие от лидокаина, оказывал неблагоприятное влияние на состояние равновесия прооксидантно-антиоксидантного баланса в тканях спинного мозга при подведении эффективной анестезирующей дозы. Применение для регионарной анестезии разработанных рациональных комбинаций лидокаина с клонидином и бупивакаина с клонидином вызывали нормализующее воздействие на условия протекания процессов перекисного окисления липидов мембран, предупреждали накопление продуктов пероксидации в тканях спинного мозга и проявляли антиоксидантные свойства.**

**Полученные результаты позволяют разработать новые пути повышения эффективности и безопасности проведения регионарной анестезии при хирургических вмешательствах.**

Ключевые слова**:операционная травма, местные анестетики (лидокаин, бупивакаин), клонидин, интратекальное введение, ткани спинного мозга, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система глутатиона.**

SUMMARY

**Kovalenko O. Y. Finding out the ways of increasing of analgetic activity and safety of local anesthetics under the intratecal injection (experimental work). -** Manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences, specislity: 14.03.05 – pharmacology. – SI «The Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ykraine», Kyiv, 2008.

Problem of regional anesthesia advancing was studied on white rats. It was observed that anesthetic and analgetic effect of local anesthetics lidocaine and bupivacaine under intratecal injection to the spinal cord was depended from the dose and pathological model (laparotomy).

It was indicated the efficiency and safety of regional anesthesia increased after application of lidocaine or bupivacaine with clonidine in detecting dose. Neurochemical investigation discovered the changing of the prooxidative-antioxidative balance in the spinal cord under the condition of surgical trauma on different experimental models.

It was discovered that influence of local anesthetics (lidocaine and bupivacaine), depending on dose, on peroxidation processes and antioxidative gluthation system.

Combination of local anesthetics with clonidine had better effect on correction of lipid peroxidation processes and antioxidative gluthation system station.

**Key words**: operation trauma, local anesthetics (lidocaine, bupivakaine), clonidine, intratecal injection, spinal cord, lipid peroxidation,antioxidative gluthation system.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АОС – антиоксидантна система

ВРО – вільнорадикальне окиснення

ВРП – вільно радикальні процеси

ГПО – глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіон - редуктаза

МА – місцеві анестетики

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

ССС – серцево-судинна система

ТБКАП – ТБК – активні продукти

ЦНС – центральна нервова система

GSH – глутатіон відновлений

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>