

## **РОЗРОБКА НОВОГО ПІДХОДУ ПІДВИЩЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНАЛЬГІНУ ТА ТРАМАДОЛУ**

**Дзендзя І.Л., Кулик В.Б., Страшний В.В.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: kulyk@biph.kiev.ua

---

Розробка засобів лікування больових синдромів залишається одною з найактуальніших задач сучасної медицини. Постійне зростання кількості відповідних фармакологічних препаратів не вирішує дану проблему, а часто лише призводить до невиправданого їх вживання, що супроводжується небезпечними медикаментозними ускладненнями. У даній роботі проведено аналіз поведінкових проявів тварин після застосування фармакологічних анальгетиків (анальгін та трамадол) в умовах індукції соматичного болю, комбінованого з мікрохвильовим опроміненням антиноцицептивної точки акупунктури; доведено, що протибольовий ефект анальгін та трамадол можна значно підсилити, застосовуючи електромагнітні поля мікрохвильового діапазону, прикладені на протибольові ТА. Це дозволяє забезпечити оптимальні рівні аналгезії при істотному зниженні доз зазначених фармакологічних анальгетиків і, відповідно, зменшити побічні ефекти, які супроводжують дію анальгін чи трамадолу.

---

**Ключові слова:** соматичний біль, вісцеральний біль, анальгетики; анальгін; трамадол; ефективність аналгезії, мікрохвильове опромінення.

## **DEVELOPMENT OF A NEW APPROACH TO IMPROVE PHARMACOLOGICAL EFFICIENCY OF ANALGINE AND TRAMADOL**

**Dzendzya I.L., Kulyk V.B., Strashniy V.V.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: kulyk@biph.kiev.ua

---

The development of pain management systems remains one of the most urgent tasks of modern medicine. The constant increase in the number of appropriate pharmacological drugs does not solve this problem, and often only leads to their unjustified use, which is accompanied by dangerous medical complications. In this paper, we analyze the behavioral manifestations of animals after the use of pharmacological analgesics (analgin and tramadol) under the conditions of induction of somatic pain combined with microwave irradiation of the antinociceptive point of acupuncture; it is proved that the analgesic effect of analgin and tramadol can be significantly enhanced by applying the electromagnetic fields of the microwave

**range applied to the analgesic TA. This allows for optimal levels of analgesia with a significant reduction in the dosage of these pharmacological analgesics and, accordingly, to reduce the side effects that accompany the action of analgin or tramadol.**

---

**Keywords:** somatic pain, visceral pain, analgesics; analgin; tramadol; effectiveness of analgesia, microwave irradiation.

**Мета дослідження:** визначення характеристик анальгетичних ефектів ізольованого застосування фармакологічних анальгетиків (анальгіну, трамадолу), впливу низькоінтенсивних мікрохвиль на протибольову ТА, а також комбінованого застосування обох заданих факторів в умовах експериментальної індукції вісцерального болю у мишей.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Формаліновий тест, ацетатний тест, реєстрація та оцінка поведінкових проявів, концептуально-аналітичний аналіз, системно-структурний, математична статистика.

#### **Результати дослідження.**

Для моделювання вісцерального болю ми застосували ацетатний тест (writhing test, тест корч), який почав використовуватись з 50-х років ХХ ст. для тестування фармакологічної продукції в основному на крисах та мишах [1]. Тест «корч» полягав у введенні хімічного подразника в черевну порожнину тварини з наступним підрахуванням тонічних корчів – характерних скорочень черевних м'язів, які супроводжувались розгинанням задніх кінцівок, а також боковим згинанням та витягуванням тулуба [4].

В якості хімічного подразника ми використовували 2% розчин оцтової кислоти та протягом 60 хв оцінювали тривалість корчів, а також розслабленого стану та локомоції тварин. Поведінкові прояви грумінгу, приймання їжі та сну були відсутні в умовах ацетатного тесту (АцТ).

Відомо, що ноцицептивна інформація від внутрішніх органів до

нейронів ганглія дорсального рогу спинного мозку передається в основному тонкими немієлінізованими аферентними С-волокнами. Подразнення цих волокон викликає дифузний, пекучий, тупий, погано локалізований біль. Це пов'язано з надходженням сенсорних імпульсів одразу від декількох органів в один сегмент спинного мозку, з відсутністю окремих вісцеральних сенсорних шляхів, а також з меншою кількістю вісцеральних аферентних нервових волокон в порівнянні з соматичними [2]. Вісцеральні аферентні волокна закінчуються переважно в I, II та V пластинках Рекседа дорсального рогу спинного мозку, з'єднуються з проєкційними нейронами та, прямують контралатерально до центральних структур в складі спіноталамічного, спіноретикулярного, спінопарабрахіоамігдалярного, спіногіпоталамічного шляхів а також іпсилатерального в складі шляху дорсального стовпа (dorsal column pathway) [2].

Тривала вісцеральна ноцицептивна аферентація викликає підвищення збудливості вісцеросоматичних нейронів спинного мозку. Підвищена збудливість може бути опосередкована петлями позитивного зворотного зв'язку між спінальними та супраспінальними структурами, а також постсинаптичною дією нейротрансмітерів, які вивільняються при тривалій ноцицептичній стимуляції. При цьому посилюються моторні та вегетативні рефлекси, які часто супроводжують стан вісцерального болю: нудота, підвищена напруженість черевних м'язів, вимушене положення тіла та ін. [3].

Введення оцтової кислоти в черевну порожнину (АцТ – контрольна група) викликало у мишей потужну больову реакцію, сумарна тривалість якої становила 480% порівняно з тваринами, які отримали в/оч 0,9% NaCl ( $p < 0,001$ ). Рухова активність у тварин цієї групи була значно меншою ( $p < 0,01$ ), а сон був взагалі відсутній. Мікрохвильове опромінення ТА Е-36 сприяло достовірному зменшенню тривалості больових поведінкових реакцій (БПР) на 36% ( $p < 0,001$ ) та збільшенню тривалості розслабленого стану у мишей на 52,6% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контрольною групою, що свідчить

про значний анальгетичний ефект низькоінтенсивних мікрохвиль. Тривалість епізодів локомоції в цій групі також зменшилась на 75% ( $p < 0,001$ ).

Введення анальгін у в умовах вісцерального болю призводило до статистично достовірного зменшення тривалості БПР пропорційно дозі введеного препарату: повна доза анальгін (8,3 мг/кг) знижувала тривалість БПР на 44,2% ( $p < 0,001$ ), а половинна доза (4,2 мг/кг) – на 26% ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контрольною групою. При поєднанні половинної дози анальгін з мікрохвильовим опроміненням точки акупунктури (ТА Е-36), тривалість тонічних корч у тварин була менше на 71,3% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контрольною групою, на 61,2% менше ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з окремими застосуванням половинної дози, та на 51,5% менше ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з застосуванням повної дози ізольованого препарату.

Введення повної (0,83 мг/кг) та половинної (0,42 мг/кг) дози трамадолу знижувало тривалість БПР на 41,8% та на 40% відповідно ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контрольною групою. Комбіноване застосування половинної дози трамадолу разом з мікрохвильовим опроміненням ТА Е-36 викликало зниження БПР на 47% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контролем. Тривалість БПР в цій групі статистично не відрізнялась від попередніх груп з введенням трамадолу, але була дещо меншою на 11% та на 8,8% в порівнянні з тривалістю БПР у тварин з окремим застосуванням половинної та повної дози наведеного препарату.

Тривалість епізодів розслабленого стану в групах мишей з введенням повної дози трамадолу, половинної дози, та при поєднанні половинної дози з мікрохвильовим опроміненням ТА збільшувалась на 38,4% ( $p < 0,05$ ), на 56,6% ( $p < 0,001$ ) та на 64% ( $p < 0,001$ ) відповідно в порівнянні з контрольною групою тварин.

Тобто, комбіноване застосування половинних доз анальгетиків та мікрохвильового опромінення протибольової ТА в умовах вісцерального болю викликало знеболювальний ефект, який перевищував ефект окремого застосування таких та вдвічі більших доз наведених препаратів.

Слід зазначити, що в умовах вісцерального болю у разі ізолюваного застосування мікрохвильового опромінення та комбінації його з ін'єкцією половинної дози анальгіну (4.2 мг/кг), знеболювальний ефект (згідно з показниками поведінкових феноменів) був більш значним, ніж при аналогічних впливах в умовах соматичного болю. Це узгоджується з даними, отриманими раніше [4-7]. Можливо, це пов'язано зі специфікою структури вісцеральної аферентної системи: вісцеральні аференти складають всього 10% всіх аферентів, які надходять до спинного мозку. Щільність іннервації вісцеральних аферентних волокон набагато менша, ніж соматичних та серед них лише невелика частина пов'язана з ноцицепторами. При цьому в нейронах спинного мозку існує не тільки вісцеросоматична, а й вісцеровісцеральна конвергенція [8-11].

Кореляційний аналіз показав, що в усіх групах тварин в умовах АцТ зниження тривалості БПР призводить до збільшення тривалості епізодів розслаблення, що свідчить про зменшення вегетативних рефлексів, пов'язаних з дією хімічного подразника та про полегшення загального стану тварин. При окремому застосуванні обох доз трамадолу як в умовах соматичного, так і вісцерального болю, зменшення тривалості БПР супроводжується зменшенням рухової активності тварин.

### **Висновки.**

1. В експериментах на білих нелінійних мишах виявлено, що опромінення протибольової ТА Е-36 мікрохвилями низької інтенсивності (30-300 ГГц:  $3 \times 10^{-9}$  Вт/см<sup>3</sup>) призводить до зниження тривалості больових поведінкових реакцій, викликаних подразненням вісцеральних ноцицепторів, в середньому на 36% ( $p < 0,001$ ). Отже мікрохвильове опромінення протибольових ТА справляє істотний антиноцицептивний вплив.

2. В умовах індукції вісцерального болю комбіноване застосування половинних разових доз анальгіну (4,2 мг/кг ) або трамадолу (0,42 мг/кг) та мікрохвильового опромінення ТА Е-36 створює знеболювальні ефекти, які

близькі до таких ефектів після ізольованого застосування повних разових доз (8,3 мг/кг анальгіну та 0,83 мг/кг трамадолу) вказаних препаратів, або навіть перевищують їх.

3. Залежності між тривалістю больової реакції та локомоції в умовах соматичного та вісцерального болю є прямими. Залежність між тривалістю больової реакції та сну у тварин в умовах вісцерального болю та між тривалістю больової реакції та розслабленого стану у тварин в умовах болю є зворотною.

4. Отже, дія низькоінтенсивних електромагнітних полів мікрохвильового діапазону, прикладених на протибольові ТА, дозволяє забезпечити оптимальні рівні анальгезії при істотному зниженні доз фармакологічних анальгетиків і, відповідно, зменшити побічні ефекти, які супроводжують дію фармакологічних агентів.

#### Список літератури.

1. Бецкий Н.Н., Лебедева О.Н. Применение низкоинтенсивных миллиметровых волн в биологии и медицине// Биомедицинские технологии и радиоэлектроника -2007. -№8-9.-С. 7-25.
2. Кукушкин М. Л. Патогенетическое обоснование принципов лечения соматогенных болевых синдромов // Русский Медицинский журнал. - 2004. - Т.12, № 10.-С. 609-614.
3. Осипово Н.А. Трамадол (Трамал) в лечении острых и хронических болевых синдромов// Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11, №4. - С. 210-216.
4. Sierpina I.S. Frenkel M.A. Acupuncture: a clinical review// South Med. J. - 2005. - Vol.98. № 3. - P. 330-337.
5. Usichenko T, Ivashkivsky O., Gizhko V. Treatment of rheumatoid arthritis with electromagnetic millimeter waves applied to acupuncture points - a randomized

- double blind clinical study // *Acupunct. Electrother. Res.* - 2003. - Vol.28, №1-2. - P. 450-455.
6. Vorobyov V.V., Khramov R.N. Hypothalamic effects of millimeter wave irradiation depend on location of exposed acupuncture zones in unanesthetized rabbits // *Am J.Chin. Med.* - 2002. - Vol.30. №1. - P. 29-35.
  7. Celeketic D. Trpkovic A., Cvetkovic Z A granulocytosis induced by metamizol and its management with granulocyte growth factor // *Vojnosanit Pregl-* 2005 Vol.62, №1. — P. 79-82.
  8. Eckle T.,T, Ghanayim N., Trick M. et al. Intraoperative metamizol as cause for acute anaphylactic collapse // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2005. - Vol.22№10, P810-812.
  9. Sanchez de la Nieta M.D., Rivera F., De la Torre M et al. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dypirone (metamizol) in a pregnant woman // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2003. - Vol.18, № 8. - P. 1679-1680.
  10. Ground S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol // *Clin. Pharmacokinet.*-2004. - Vol.43, № 13. - P. 879-923.
  11. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* - 2000. - Vol.30, №4. - P. 773-781.