

УДК 615.214.22:615.212.015.2:547.57

Г. В. Майкова, канд. біол. наук, доц., **Є. П. Петровський**, асп.,**О. П. Сулакова**, студ., **О. О. Онофрійчук**, студ.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

кафедра фізіології людини та тварин,

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.

ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЦИНАЗЕПАМУ ТА КЕТАМІНУ У ЩУРІВ

Дослідили сумісну фармакодинамічну дію вітчизняного транквілізатора 1,4-бездіазепінового ряду — циназепаму та класичного анестетика — кетаміну на організм щурів. Було показано, що сумісно ці препарати викликають сумачію дії у випадку рефлексу перевертання та частоти серцевих скорочень, але не викликають істотних змін виявлення аналгетичного ефекту, рогівкового рефлексу та частоти дихальних рухів, які спостерігалися за окремого використання циназепаму та кетаміну.

Ключові слова: циназепам, кетамін, щури, комбінована анестезія.

Проблема адекватності загальної анестезії продовжує залишатися у центрі уваги анестезіологів. Адекватність позначає той рівень захисту, який необхідний при тому або іншому хірургічному втручанні з урахуванням реакції організму не тільки на травму, але й на засоби, що використовуються.

На цей час комбінована анестезія стає все більш поширеною. Проте добре відомо, що один препарат може у організмі посилювати або послаблювати дію іншого, тобто може спостерігатися фармакодинамічна взаємодія [1–3].

Швидкість та короткочасність гіпно-аналгетичного ефекту кетаміну, широта терапевтичної дії, відсутність кумулятивних властивостей препарату, унікальна для анестетика властивість стимулювати серцево-судинну систему сприяли впровадженню анестезії кетаміном. Однак, кетамін викликає феномен дисоціації [4, 5]. Особливе місце у профілактиці післядії анестезії кетаміном займають похідні бензодіазепіну. Крім того, вони широко використовуються для премедикації та як базовий препарат для індукції анестезії [1–5].

Метою роботи є виявлення фармакодинамічної взаємодії нового вітчизняного препарату бензодіазепінового ряду — циназепаму та кетаміну за комбінованої анестезії у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження провадили на базі кафедри фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова в 2004–2005 рр.

В ході дослідження використовували статевозрілих нелінійних щурів обох статей, масою 200–280 г. Лабораторним щурам внутрішньочеревинно вводили циназепам у 7 мг/кг та внутрішньом'язово-кетамін у дозі 15 мг/кг, тобто у дозах, що викликають ефект пригнічування чутливості рефлекторних реакцій, які характеризують хірургічний наркоз, та тонусу скелетних м'язів у 50% тварин. Вибір способу та доз введення був обумовлений попередніми дослідженнями.

Ступінь вираження анестезуючої активності сумісного введення циназепаму та кетаміну здійснювали за стандартними скринінговими методами [6–8]. Отримані результати обробляли у відповідності з t-критерієм Ст'юдента та критерієм знаків z [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Сумісне введення кетаміну та циназепаму призводило до збільшення відсотка максимально можливого аналгетичного ефекту (% ММЕ) відносно аналогічної та більшої дози циназепаму, % ММЕ можна зіставити з ефектом, який спостерігався за дози кетаміну 20 мг/кг, але в той же час поріг больової чутливості залишався нижчим, ніж за введення кетаміну у дозі 30 мг/кг (рис. 1).

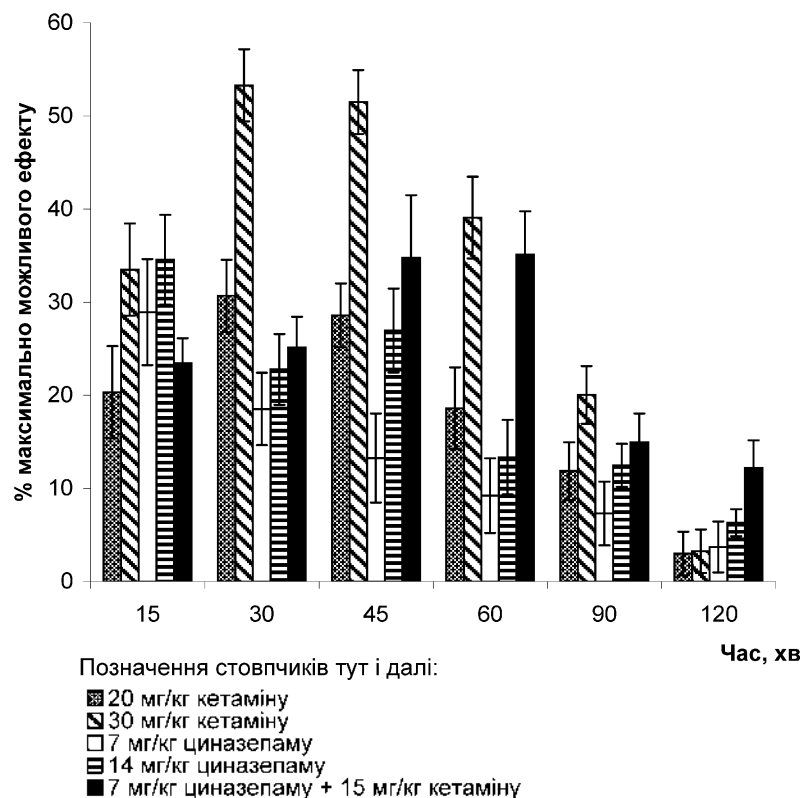


Рис. 1. Аналгетичний ефект за комбінованого введення кетаміну та циназепаму

При комбінованому введенні препаратів спостерігалось зниження порогу больової чутливості на протязі досліду з максимумом дії на 45–60 хв, в той час як за поодинокого введення максимум спостерігався на 15 хв для циназепаму і на 30–45 хв — для кетаміну. Цікаво зазначити, що і за таких умов введення зберігається більший відсоток максимально можливого анальгетичного ефекту, що може мати значення у боротьбі з післяопераційними болями (гіпералгезіями).

Циназепам та кетамін викликали міорелаксацію, яка обумовлювала відсутність рефлексу перевертання з початкових хвилин до 180 хвилин експерименту, тобто спостерігалася сумація ефекту у часі (рис. 2).

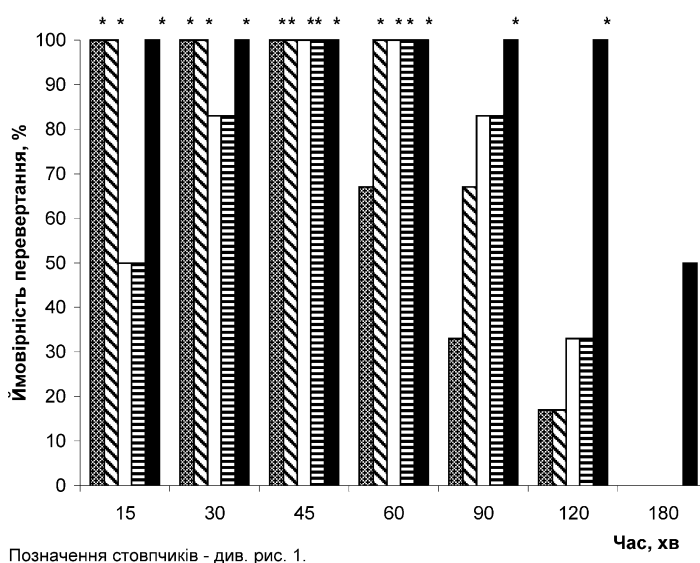


Рис. 2. Реакція перевертання за комбінованого введення кетаміну та циназепаму щурам

Примітка: вірогідність за критерієм знаків з відносно контрольних значень: * — $P < 0,05$.

У тварин за сумісного введення кетаміну та циназепаму відбувалося також зникнення довільної рухової активності, наприклад, здригання кінцівок, яке спостерігалось за окремого введення кетаміну.

Дослідження взаємодії препаратів в організмі щурів продемонстрували відсутність змін у прояві реакції на голосний шум та рогівкового рефлексу, тобто спостерігався певний рівень депресії ЦНС у порівнянні з показниками за окремого введення циназепаму та кетаміну.

Змін частоти дихальних рухів за комбінованого введення кетаміну та циназепаму практично не спостерігалось в порівнянні не тільки з аналогічними дозами окремо введених препаратів, але й з максимальними дозами, і складала приблизно 20% контрольних значень (рис. 3).

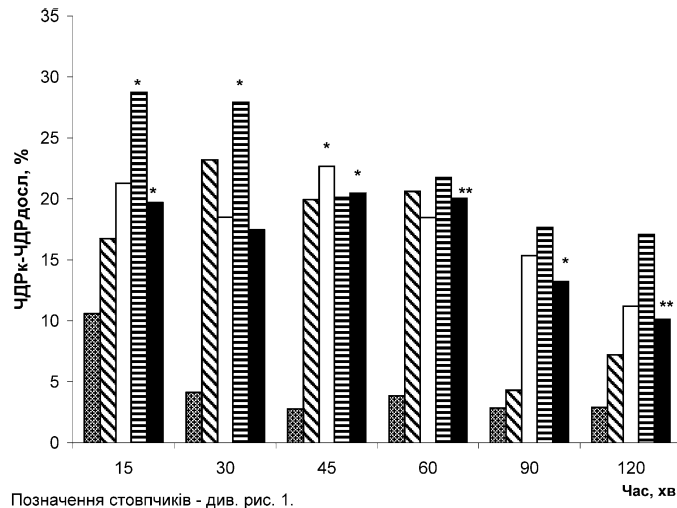


Рис. 3. Зміни частоти дихальних рухів щурів у досліді ($\text{ЧДР}_{\text{досл}}$) відносно частоти дихальних рухів у контролі ($\text{ЧДР}_{\text{к}}$) за умов окремого та сумісного введення циназепаму та кетаміну

За літературними даними, кетамін стимулює серцево-судинну систему людини [4, 5]. На відміну від цього, у щурів після поодинокого введення кетаміну спостерігалось незначне, але дозозалежне її пригнічення. Сумісне ж введення препаратів призводило до сумачії ефекту з 45 до 120 хвилин, що виражалось значним зниженням частоти серцевих скорочень — приблизно на 20%, тобто в середньому на 94 уд/хв. (рис. 4).

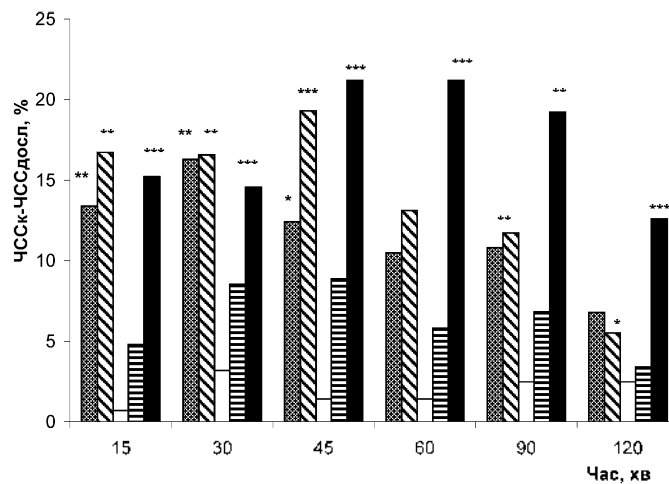


Рис. 4. Зміни частоти серцевих скорочень щурів у досліді ($\text{ЧСС}_{\text{досл}}$) відносно частоти серцевих скорочень у контролі ($\text{ЧСС}_{\text{к}}$) за умов окремого та сумісного введення циназепаму та кетаміну

Примітка: вірогідність за критерієм Ст'юдента відносно контролю: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$.

Такий вплив на серцево-судинну систему щурів ускладнює можливість прогнозування стабілізації гемодинаміки циназепамом, яка в цілому є очікуваною у людини за використання бензодіазепінових препаратів [3, 4].

Таким чином, введення циназепаму та кетаміну у дозах 7 і 15 мг/кг відповідно, незначно змінює відсоток максимально можливого анагетичного ефекту, що дозволяє збільшувати за потреби дози кетаміну або використовувати додаткові анагетичні препарати. Комбіноване введення викликає більш значну міорелаксацію, тобто сумачію цього ефекту у часі, що, можливо, дозволить підтримувати визначений фон і не використовувати м'язові релаксанти. Однак слід враховувати пригнічення дихальних рухів, яке зберігається і за сумісного введення препаратів.

Висновки

1. Комбіноване введення щурам циназепаму та кетаміну призводить до певних змін у прояві ефектів, що вивчались, у порівнянні з окремим застосуванням цих препаратів.

2. Сумісне застосування зазначених бензодіазепінів викликає у щурів сумачію ефектів при визначенні рефлексу перевертання та частоти серцевих скорочень, однак не призводять до значних змін анагетичного ефекту, рогівкового рефлексу та частоти дихальних рухів.

Література

1. Кукес В. Г., Леміна Е. Ю., Румянцев А. С. Взаимодействие лекарственных средств // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 4, № 2. — С. 82-85.
2. Bol C. J. J., Vogelaar J. P. W., Tang J.-P., Mandema J. W. Quantification of pharmacodynamic interactions between dexmedetomidine and midazolam in the rat // J. Pharmacol. And Exр. Therap. — 2000. — Vol. 294, № 1 — P. 347-355
3. Бышовец С. Н. Взаимодействие мидозолама и кетамина в организме больных // Український медичний часопис. — 1999. — Т. 13, № 5. — С. 85-87.
4. Справочник по анестезиологии / Чепкий Л. П., Новицкая-Усенко Л. В., Цертий В. П. К.: Здоров'я, 1987. — 384 с.
5. Мецераков А. В., Мелконян Д. Л. Психотические эффекты анестезии кетаминном // Анест. и реаниматол. — 1990. — № 1. — С. 75-76.
6. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с.
7. Лекарственные средства. Биоскрининг / Под ред. А. В. Стефанова. — К.: Авиценна, 1998. — 250 с.
8. Баскова И. П., Ипполитова Г. С., Келарева Н. А. Большой практикум по физиологии человека и животных. — М.: Высшая школа, 1984. — 408 с.
9. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1990. — 312 с.

А. В. Майкова, Е. П. Петровський., О. П. Сулакова, О. О. Онофрійчук
Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра физиологии человека и животных,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИНАЗЕПАМА
И КЕТАМИНА У КРЫС**

Резюме

Исследовали совместное фармакодинамическое действие отечественного транквилизатора бензодиазепинового ряда — циназепам и классического анестетика — кетамин на организм крыс. Было показано, что вместе эти препараты вызывают суммацию действия в случае рефлекса переворачивания и частоты сердечных сокращений, но не оказывают существенного изменения выраженности анальгезирующего эффекта, роговичного рефлекса и частоты дыхательных движений, наблюдаемых при раздельном применении циназепам и кетамин.

Ключевые слова: циназепам, кетамин, крыса, комбинированная анестезия.

A. V. Maykova, E. P. Petrovsky, O. P. Sulakova, A. A. Onofriychuk
Odessa National University, Department of human and animal's physiology,
Dvoryanskaya st., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**PHARMACODINAMIC INTERACTION BETWEEN CINAZEPAM
AND KETAMIN IN THE RATS**

Summary

The pharmacodinamic interaction between tranquilizer benzodiazepine lines — cinazepam and classic anesthetic — ketamin in the rat were carried out. It is shown, that these preparations caused the summarized action in the case of righting reflex and frequency of hard contraction and it doesn't caused a great influence of the analgesic effect, corneal reflex and frequency respiratory functioning observed when cinazepam and ketamin were used separately.

Keywords: cinazepam, ketamin, the rat, combine anesthesia.