



Н. П. Шастун

## ВПЛИВ КАРБАМАЗЕПІНУ ТА ВАЛЬПРОАТУ НАТРІЮ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** вальпроат натрію, карбамазепін, побічні ефекти, фізична працездатність, орієнтовно-дослідницька активність.

Актуальною є проблема вибору безпечного антиконвульсantu у лікуванні епілепсії. Наведено результати дослідження впливу карбамазепіну (125 мг/кг) та вальпроату натрію (80 мг/кг) на поведінково-емоційні реакції та фізичну працездатність в умовах експерименту. Показано, що застосування цих антиконвульсантів значно впливає на емоційний стан і працездатність щурів.

### Влияние карбамазепина и вальпроата натрия на поведенческие реакции у крыс

Н. П. Шастун

Проблема выбора безопасного антиконвульсанта в лечении эпилепсии достаточно актуальна. Представлены результаты исследования влияния карбамазепина (125 мг/кг) и вальпроата натрия (80 мг/кг) на поведенческие, эмоциональные реакции и физическую работоспособность в условиях эксперимента. Показано, что применение этих антиконвульсантов значительно влияет на эмоциональное состояние и работоспособность крыс.

**Ключевые слова:** вальпроат натрия, карбамазепин, побочные эффекты, физическая работоспособность, ориентировочно-исследовательская активность.

### Impact of the carbamazepine and sodium valproate on behavioral reactions in rats

N. P. Shastun

The problem of choosing of the safe anticonvulsant for the treatment of epilepsy is quite relevant. The results of study of the influence of carbamazepine (125 mg/kg) and sodium valproate (80 mg/kg) on behavioral, emotional reactions and physical performance under the experimental conditions are presented in the article. It is shown that use of these anticonvulsants significantly affects the emotional status and efficiency of rats.

**Key words:** sodium valproate, carbamazepine, side effects, physical performance, approximately research activities.

Абсолютно безпечних препаратів сьогодні не має, і будь-які ліки можуть стати для хворого отрутою. При розвитку важких ускладнень виникає необхідність у скасуванні прийому препарату і зміні схеми терапії [1]. Медикаментозні ускладнення можуть негативно позначатись на соціальній, сімейній адаптації пацієнтів, іноді навіть більше, ніж саме захворювання. Досить актуальною у лікуванні епілепсії залишається проблема побічних ефектів антиконвульсантів, які погіршують якість життя хворих. При виборі препарату лікар повинен прагнути до балансу частоти нападів і вираженості побічних ефектів у кожного конкретного пацієнта [2]. Рациональна антиепілептична терапія має сприяти поліпшенню якості життя пацієнта і його соціальній адаптації.

З появою антиконвульсантів «нового покоління» терапевтичні можливості значно розширились, проте базовими протиепілептичними препаратами залишаються карбамазепін і вальпроати [3].

Доволі суперечливим і недостатньо вивченим є питання розвитку побічних дій, зумовлених механізмом дії протиепілептичних засобів [4]. Так, наприклад, вальпроати, основним механізмом дії яких є інгібування ферменту ГАМК-трансферази й активація глутаматдекарбоксилази, найчастіше викликають сонливість, атаксію, збільшення маси тіла, нудоту, блювання, тромбоцитопенію, тремор, втрату волосся [5]. Застосування карбамазепіну викликає запаморочення, диплопію, погіршення зору, атаксію, седацию, нудоту, доброякісну лейкопенію, погіршення пам'яті [6]. Протиепілептична дія цього антиконвульсantu пов'язана із впливом на вольтаж-залежні натрієві канали. Однак існують

дані, що карбамазепін активує гальмівні нейромедіаторні системи мозку: гліцинергічну та ГАМКергічну [7].

#### МЕТА РОБОТИ

Порівняльне дослідження впливу антиконвульсантів на поведінково-емоційні реакції та фізичну працездатність в умовах експерименту.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконали на 30 білих нелінійних щурах масою 180–220 г та 30 білих нелінійних мишах масою 17–25 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію (температура повітря – 22±2°C, світлий/темний цикл – 12/12 годин).

Препарати вальпроату натрію («Депакін», таблетки по 300 мг, виробництва «Sanofi Winthrop Industria», Франція) вводили у дозі 80 мг/кг, внутрішньошлунково; карбамазепін («Карбамазепін-Дарниця», таблетки по 200 мг, виробництва «Дарниця», Україна) – в дозі 125 мг/кг внутрішньошлунково. Усіх тварин випадково поділили на 6 груп по 10 щурів і мишей окремо у кожній: група 1 отримувала вальпроат 80 мг/кг; група 2 – карбамазепін 125 мг/кг; група 3 – контрольна (інтактні щури).

Методи вивчення поведінки, м'язового тонуусу. Тест «відкрите поле» дозволяє визначити тип дії лікарського засобу на ЦНС, а також з'ясувати характер його впливу на орієнтовно-дослідницьку активність і емоційну сферу експериментальних тварин [8]. Реєстрацію результатів тестування показників безумовно-рефлекторної активності щурів виконали шляхом підрахунку перетнутих квадратів (горизонтальна рухова активність), кількості підйомів на задні лапи (вертикальна рухова активність), кількості за-



**Поведінка тварин при введенні антиконвульсантів в умовах тесту «відкрите поле»  
в контрольній і основній (n=10) групах щурів**

Препарат, доза в мг/кг per os	Результати тесту «відкритого поля», M±SD				
	нірки	квадрати	стійки	грумінг	дефекація
Депакін, 155	1,2±0,9*	13,5±3,7*	4±1,2*	0,7±0,8	0,6±0,5
Карбамазепін, 125	0,9±0,7*	4,8±1,9*	0,9±0,7*	0,5±0,5*	0,3±0,5*
Контроль	3,9±1,7	41,3±5,5*	8,7±1,9*	1,3±0,9	1±0,7

Примітка: \* – p<0,05 – у порівнянні з групою контролю.

глядань у «нірки» (дослідницька активність), тривалості активів грумінгу та кількості болосів дефекацій (емоційно-вегетативні реакції) протягом 3 хвилин спостереження [9]. Визначення фізичної працездатності мишей виконували у тесті «натягнутого дроту» (міорелаксація) згідно з методикою [10,11]. Тестування поведінкових реакцій та м'язового тону виконали через 1 годину після одноразового застосування вальпроату натрію та карбамазепіну.

Отримані дані опрацьовували методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft, версія 2006 (<http://www.analystsoft.com/ru/>) на персональному комп'ютері «Intel Pentium-IV». Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), стандартного відхилення (SD), вірогідності різниці середніх арифметичних (p) за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тест «відкрите поле» дає можливість вивчати поведінку щурів, оцінюючи вираженість і динаміку окремих поведінкових елементів, рівень емоційно-поведінкової реактивності, стратегію дослідницької та захисної поведінки тварини, параметри звикання, здатність до запам'ятовування орієнтувальних стимулів, симптоми неврологічного дефіциту, локомоторну стереотипію тощо. Протягом аналізу результатів тестування досліджуваних тварин у «відкритому полі» визначили депривуючу дію антиконвульсантів на орієнтовно-дослідницьку діяльність щурів. Як видно з таблиці 1, найбільш виражену різницю у показниках поведінки піддослідних щурів спостерігали під час введення карбамазепіну. Горизонтальна рухова активність, визначена за кількістю перетнутих тваринами протягом тестування периферичних квадратів, при застосуванні карбамазепіну (125 мг/кг) зменшувалась на 88,4% (p<0,05) у порівнянні з контролем. При введенні карбамазепіну показник вертикальної рухової активності, який оцінювали за кількістю стійок тварин, коли вони опирались на бокові стінки, а також коли їхні передні кінцівки знаходились у повітрі (без упирання на стінку), також мав чітко виражену тенденцію до зменшення і становив 89,7% (p<0,05) у порівнянні з контролем.

Аналогічну ситуацію спостерігали при дослідженні вальпроату натрію (155 мг/кг), однак показник горизонтальної рухової активності був менший, ніж при використанні карбамазепіну і становив 67,3% (p<0,05) у порівнянні з контролем. Достовірне зменшення кількості переміщень свідчить про виражене зменшення орієнтовної активності й підвищення емоційного напруження тварин. При введенні

вальпроату натрію кількість вертикальних стійок зменшилась на 54,0% (p<0,05), однак це майже удвічі менше, ніж при введенні карбамазепіну.

Дослідження у тесті «відкрите поле» засвідчили також, що у порівнянні з групою контролю при введенні тваринам антиконвульсантів пригнічується норковий рефлекс: кількість нірок зменшується при застосуванні карбамазепіну (125 мг/кг) на 76,9% (p<0,05), вальпроату натрію (155 мг/кг) – на 69,2% (p<0,05) у порівнянні з контролем.

Доволі суттєво у порівнянні з контролем зменшується кількість умивань: при прийомі карбамазепіну – на 61,5% (p<0,05), вальпроату натрію – на 46,2% (p<0,05), що свідчить про зниження комфортності стану тварин, підвищення страху й, відповідно, пригнічення їхнього емоційного стану. Прийом антиконвульсантів призводить також до зниження у порівнянні з групою контролю активів дефекації: при використанні карбамазепіну – на 70% (p<0,05), вальпроату натрію – на 40% (p<0,05). Виражене достовірне зниження кількості болосів свідчить про негативний вплив препаратів (здебільшого карбамазепіну) на емоційний стан щурів, підвищення страху й стресу у дослідженні.

Вивчали також вплив препаратів на фізичну працездатність тварин. За даними виконаного дослідження, у групі контролю тривалість балансування на дроті в середньому становить 34±4,5 с (M±SD).

При введенні антиконвульсантів середній час помірно зменшується у порівнянні з контролем: на 38,2% (p<0,05) при введенні вальпроату натрію (155 мг/кг, per os), становить 21,0±2,7 с, і на 43,2% (p<0,05) при введенні карбамазепіну (125 мг/кг, per os) і дорівнює 19,3±3,7 с (табл. 2).

Таблиця 2

**Час утримування тварин на дроті при введенні антиконвульсантів за даними тесту «натягнутий дрот» (n=10 у групах порівняння)**

№	Препарат, мг/кг	Показники	
		M, с	SD
1	Контроль	34*	4,5
2	Карбамазепін, 125	19,3*	3,7
3	Вальпроат натрію, 155	21*	2,7

Примітка: \* – p<0,05 – у порівнянні з групою контролю.

Найбільш потужні міорелаксуючі властивості має карбамазепін (125 мг/кг), однак вальпроат натрію (155 мг/кг) також викликає суттєве зменшення часу утримування на дроті у порівнянні з контролем – на 38,2% (p<0,05).



## ВИСНОВКИ

Карбамазепін і вальпроат натрію мають депривуючий ефект на центральну нервову систему, що виявляється в порушенні емоційно-поведінкової сфери та працездатності тварин.

У тесті «відкрите поле» карбамазепін у порівнянні з вальпроатом натрію найбільш виражено пригнічував горизонтальну та вертикальну рухову активність і суттєвіше впливав на емоційний стан тварин. Вальпроат натрію майже удвічі менше у порівнянні з карбамазепіном впливав на показник вертикальної рухової активності, однак доволі суттєво зменшував цей показник у порівнянні з контролем.

Найінтенсивніші міорелаксуючі властивості у дослідженнях виявив карбамазепін, зменшуючи час утримування на дроті на 42,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем.

Негативний вплив препаратів на емоційний стан і працездатність щурів потребує обережного застосування при призначенні протисудомної терапії.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред. проф. И.М. Перцева. – Х.: Изд-во «Мегаполис», 2002. – 784 с.
2. Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией. Международная конференция «Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты» / Гехт А.Б. – М., 2005. – С. 120–125.
3. Власов П.Н. Некоторые практические аспекты терапии эпилепсии у взрослых / Власов П.Н. // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6 (2). – С. 116–124.
4. Копаниця М.В. Позасинаптические рецепторы нейротрансмитерів: поширення, механізми активації та фізіологічна роль / Копаниця М.В. // *Нейрофізіологія Neurophysiology*. – 1997. – Т. 29, №6. – С. 448–458.
5. Glauser T. ILAE Treatment Guidelance: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes / Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47 (7). – P. 1094–1120.
6. Kothare S.V. The adverse effects of antiepileptic drugs in children / Kothare S.V., Kaleyias J. // *Expert OpinDrug Saf*. – 2007. – Vol. 6(3). – P. 251–265.
7. Sheets P.L. Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetylamino)-N-benzyl-3-methoxypropanamide], lidocaine, and carbamazepine/ Sheets P.L., Heers C., Stoehr T., Cummins T.R. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 326, №1. – P. 89–99.
8. Абуладзе Г.В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» / Абуладзе Г.В. // *Изв. АН СССР сер. Биол.* – 1983. – Т. 9 №3. – С. 156–165.
9. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / за ред. Стефанова О.В. – К.: Авіцена, 2002. – 527с.
11. Калувев А.В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / Калувев А.В. – К., 1998. – 95с.

## Відомості про автора:

Шастун Н.П., здобувач каф. фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки ДЗ «ДМА МОЗ України».

Поступила в редакцію 25.06.2013 г.