

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ЛЕНИНГРАДСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ имени академика И. П. ПАВЛОВА

Сборник научных трудов

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Под редакцией профессора *Ю. Д. ИГНАТОВА*

ЛЕНИНГРАД 1989

БОЛЕУТОЛЯЮЩИЙ И СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ГАМК-ПОЗИТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НОЦИЦЕПТИВНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Е. П. Макарова, А. С. Аврунин, Б. В. Андреев

Фармакотерапия хронических болевых синдромов продолжает оставаться одной из традиционно сложных проблем современной медицины, что обусловлено, с одной стороны, малоизученностью механизмов хронической боли, а с другой — явно недостаточным арсеналом болеутоляющих средств, который представлен в основном наркотическими анальгетиками. Известно, что морфиноподобные средства имеют целый ряд побочных эффектов и обладают наркогенным потенциалом, поэтому все большую актуальность приобретает разработка новых подходов к направленному фармакологическому воздействию не только на опиоидергические, но и на другие нейрохимические системы, одной из которых является система ГАМК.

В ранее выполненных на нашей кафедре исследованиях было показано, что длительное разномодалное болевое воздействие сопровождается активацией процессов ГАМК-ергической передачи, направленной на повышение адаптационных возможностей организма (Е. П. Макарова, Б. В. Андреев, 1984; Ю. Д. Игнатов и соавт., 1985; Ю. Д. Игнатов, Б. В. Андреев, 1987). Однако на определенном этапе ноцицептивной стимуляции компенсаторные возможности системы ГАМК становятся недостаточными, в результате чего и возникают дезадаптационные нарушения, поэтому применение в этих условиях ГАМК-позитивных препаратов может рассматриваться как один из способов патогенетической коррек-

ции болевого синдрома и сопутствующих биохимических, нейрогормональных и соматических проявлений болевого стресса.

В настоящей работе проведено изучение болеутоляющего и стресс-протективного эффектов ГАМК-агониста баклофена и ингибитора ГАМК-трансаминазы депакина, а также их влияния на обмен ГАМК при длительном ноцицептивном воздействии различного генеза.

В опытах, выполненных на крысах, длительное болевое воздействие создавали путем электрораздражения брюшины и повреждения седалищного нерва (Е. П. Макарова, Б. В. Андреев, 1984). Кроме того, использовали модель повреждения костной ткани, разработанную А. С. Аврушиным (ЛНИИО им. Р. Р. Вредена). Для этого под гексеналовым наркозом (40 мг/кг внутривнутрибрюшинно) выделяли среднюю часть бедренной кости, производили глубокий надпил надфилем, по которому кость ломали. В проксимальном отделе отломки фиксировали и вводили проводник, по которому проводили спицу Киришнера для сопоставления и фиксации отломков. Аналогичным образом производили перелом большеберцовых костей.

Функциональное состояние животных оценивали по изменению поведения в тесте открытого поля, динамики массы тела, тимуса, надпочечников, а также по наличию эрозий слизистой оболочки желудка и количеству аутоампутаций, возникающих при ущемлении седалищного нерва. Ежедневно определяли исходную болевую чувствительность в тесте «tail-flick» и вокализации и болеутоляющий эффект ГАМК-позитивных препаратов, которые вводили дважды в сутки в возрастающих (200—400 мг/кг — депакин, 7,5—12,5 мг/кг — баклофен) или фиксированных дозах (400+200 мг/кг и 10+10 мг/кг соответственно). Показатели обмена ГАМК — уровень ГАМК, активность ферментов ее синтеза (глутаматдекарбоксилазы — ГДК) и разрушения (ГАМК-трансаминазы — ГАМК-Т), оценивали с помощью общепринятых биохимических методов (В. Ю. Васильев, В. Е. Еремин, 1968; Sutton, Simmonds, 1974).

Известно, что одним из характерных сдвигов в функциональном статусе человека и животных при хронических болевых синдромах является изменение болевой чувствительности, отражающее, по-видимому, нарушение активности эндогенных антиноцицептивных систем (А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов, 1976; А. В. Вальдман, 1980; Б. В. Андреев, 1984). При регистрации собственно болевых порогов отмечается снижение болевого реагирования, тогда как эмоционально-аффективные проявления боли усиливаются (Г. В. Гуляев, 1980; М. Н. Лебедева, 1983; Б. В. Андреев, 1984; Calvino, Le Bars, 1986). поэтому принципиально важным моментом в оценке болеутоляющего и стресс-протективного действия фармакологических средств при длительном ноцицептивном воздействии является определение изменений исходных (фоновых) показателей болевой чувствительности.

Как видно из рис. 25, электроболевое раздражение брюшины и травма костной ткани достоверно снижали пороги вокализации, и этот эффект полностью и практически в равной мере предупреждался субхроническим введением баклофена и депакина. В тесте «tail-flick» независимо от характера боли отмечалось существенное увеличение латентного периода реакции. При этом субхроническое введение баклофена статистически достоверно уменьшало изменения болевого реагирования, вызываемые повреждением костной ткани и ущемлением седалищного нерва. В то же время депакин наиболее отчетливо предупреждал увеличение латентного периода реакции в тесте «tail-flick» при электрораздражении брюшины и травме костной ткани.

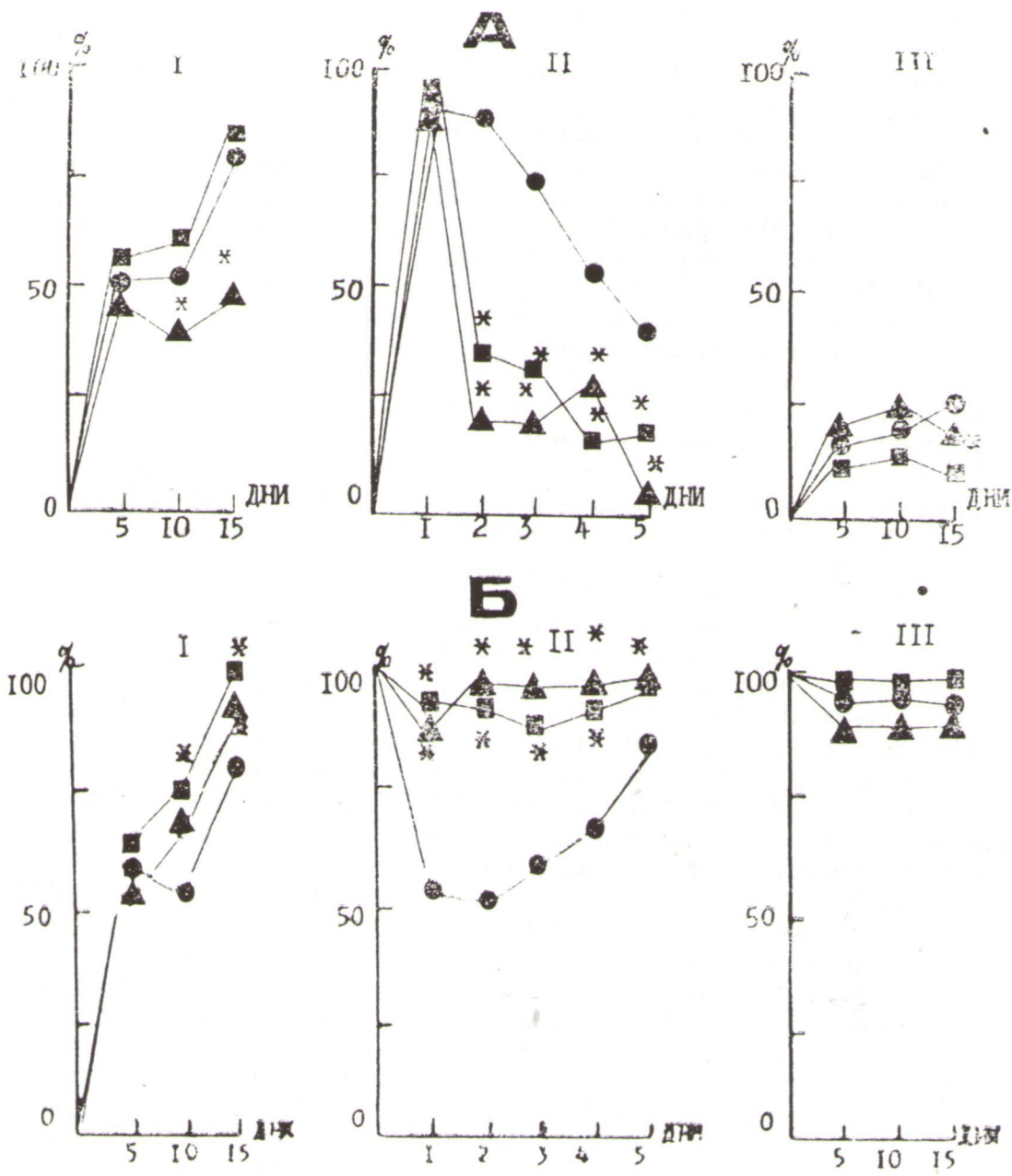


Рис. 25. Влияние баклофена и депакина на болевую чувствительность крыс в тестах «отдергивания хвоста» (А) и вокализации (Б):

По оси ординат: А — латентный период болевой реакции в процентах от максимально возможного уровня анальгезии; Б — порог вокализации в процентах от контрольного уровня, принятого за 100%. По оси абсцисс — дни тестирования. I — электрораздражение брюшины, II — травма костной ткани, III — ущемление седалищного нерва. Кружки — контроль, квадраты — баклофен, треугольники — депакин, звездочка — $P < 0,05$

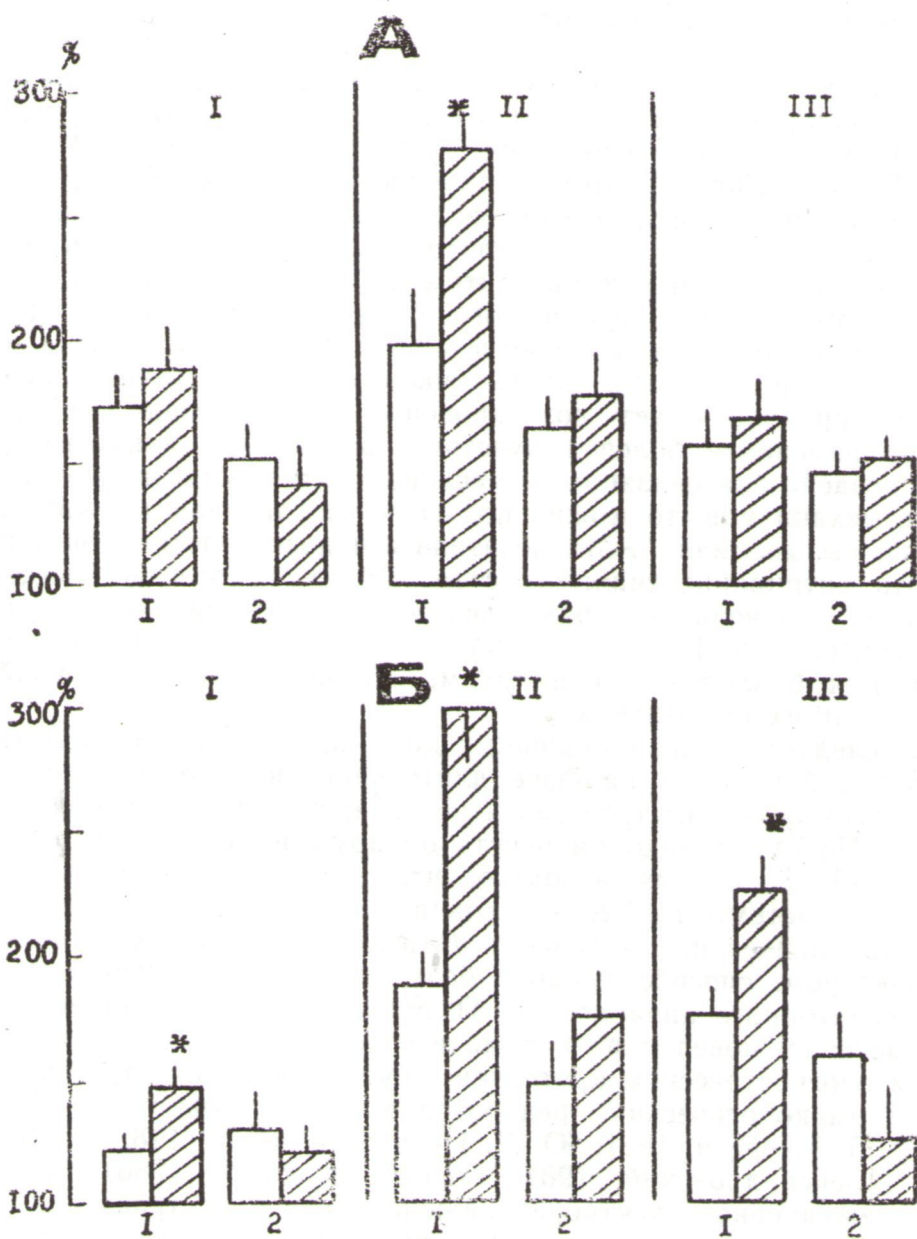


Рис. 26. Болеутоляющий эффект баклофена (А) и депакина (Б) при длительном ноцицептивном воздействии:

По оси ординат — изменение порога вокализации в процентах от контрольного уровня, принятого за 100%. Белые столбики — болеутоляющий эффект препаратов у контрольных животных, заштрихованные столбики — то же на фоне ноцицептивного воздействия. 1 — первый день введения, 2 — последний день введения. Остальные обозначения как на рис. 25

Субхроническое введение баклофена и депакина сопровождалось достоверным болеутоляющим эффектом как у контрольных, так и подопытных животных (рис. 26). Анальгетическое действие депакина в первые дни введения было существенно выше, чем в контроле на всех моделях длительной боли, тогда как усиление болеутоляющего эффекта баклофена происходило только на фоне повреждения костной ткани. В последний день введения анальгезия, вызываемая ГАМК-позитивными препаратами, статистически достоверно не отличалась в опытных и контрольных группах (см. рис. 26).

Считается, что усиление эмоционально-аффективных проявлений хронической боли, которое не устраняется наркотическими анальгетиками, является негативным фактором, усугубляющим состояние больного (Г. В. Гуляев, 1980), поэтому предупреждение ГАМК-позитивными препаратами гипералгезии, о чем свидетельствует нормализация исходных порогов вокализации на фоне длительного ноцицептивного воздействия, может являться важным компонентом их болеутоляющего и (или) стресс-протективного эффекта. Кроме того, баклофен и депакин устраняли проявления гипоалгезии, и это соответствует данным литературы о том, что применение наркотических анальгетиков на фоне хронического болевого синдрома предупреждает возникновение гипоалгезии (Colpaert, 1978).

Если изменение болевой чувствительности при длительном ноцицептивном воздействии связано с изменением активности эндогенных болеутоляющих механизмов, то можно полагать, что активация ГАМК-ергической передачи, вызываемая ГАМК-позитивными препаратами, нормализует деятельность антиноцицептивных систем. Об этом косвенно свидетельствует не только устранение гипералгезии в тесте вокализации, но и усиление болеутоляющего эффекта депакина (на всех моделях ноцицептивного воздействия) и баклофена (при травме костной ткани), по крайней мере, в первые дни их применения.

Как следует из представленных данных, при субхроническом введении депакина и баклофена на фоне длительного ноцицептивного воздействия наблюдалось более быстрое развитие толерантности к их болеутоляющему эффекту. Подобная закономерность обнаружена и при введении морфина (Kausser, 1986). Весьма вероятно, что при повышении функциональной активности системы ГАМК в условиях длительной ноцицептивной стимуляции, дополнительная активация ГАМК-рецепторов их агонистами является фактором, способствующим более быстрому снижению чувствительности рецепторного аппарата (Е. П. Макарова, Б. В. Андреев, 1984).

Изменение поведения и соматического статуса животных является важным прогностическим критерием тяжести болевого стресса и эффективности фармакологических препаратов в этих условиях (В. В. Суворова, 1975; Ф. З. Меерсон, 1981; Ю. Д. Игнатов и соавт., 1982; А. В. Вальдман, Ю. А. Александровский, 1987; Coderge и соавт., 1986). Как видно из рис. 27, ежедневное электрораздражение брюшины, травма костной ткани и ущемление седалищного нерва нарушали поведение в тесте открытого поля. Уменьшалась также масса тела и тимуса, возрастала масса надпочечников (рис. 28). Количество животных с эрозивными поражениями слизистой оболочки желудка достигало 90% при электрораздражении брюшины и 21% при ущемлении седалищного нерва. В последнем случае у 35% крыс возникали аутоампутации.

Субхроническое введение баклофена уменьшало угнетение исследовательской и локомоторной активности в тесте открытого поля, вызываемое электроболевым раздражением брюшины и травмой костной ткани, тогда как при ущемлении седалищного нерва этот эффект препарата был менее

выражен (см. рис. 27). В то же время депакин был эффективен на всех моделях длительного ноцицептивного воздействия. Депакин и баклофен в значительной мере предупреждали снижение массы тимуса, увеличение массы надпочечников и появление эрозий слизистой оболочки желудка (см. рис. 28). Характерно, что действие баклофена проявлялось преимущественно при травме костной ткани и ущемлении седалищного нерва, тогда как защитный эффект депакина в наибольшей степени был выра-

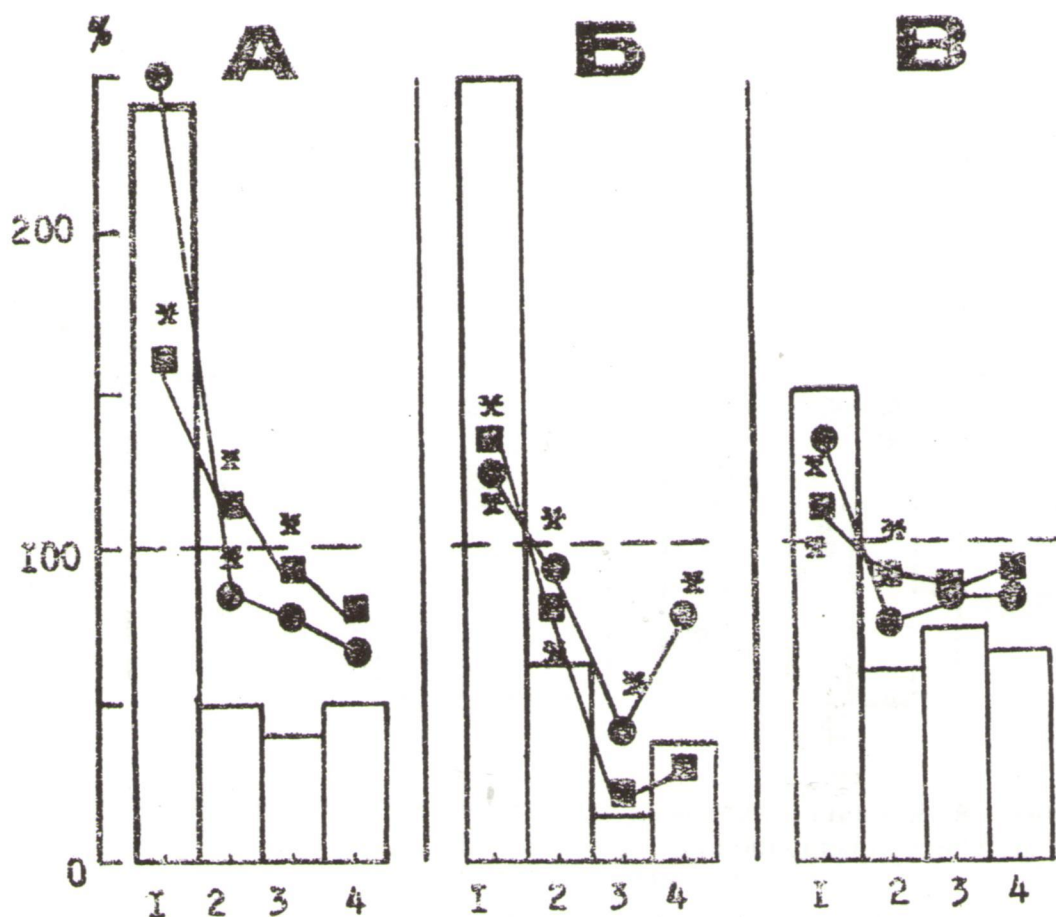


Рис. 27. Влияние баклофена и депакина на поведение животных при электрораздражении брюшины (А), травме костной ткани (Б) и ущемлении седалищного нерва (В):

По оси ординат — изменение тестируемых показателей в процентах от контрольного уровня. Столбики — изменение поведения в тесте открытого поля на фоне ноцицептивного воздействия, кружки — баклофен, квадраты — депакин, 1 — латентный период ухода с центра арены, 2 — число пересеченных квадратов, 3 — число подъемов на задние лапы, 4 — число исследованных отверстий. Звездочки — $P < 0,05$

жен при электростимуляции брюшины и повреждении нерва. Кроме того, оба препарата полностью предупреждали возникновение аутоампутаций.

Таким образом, субхроническое применение баклофена и депакина в условиях длительного разномодального ноцицептивного воздействия сопровождается отчетливым стресс-протективным эффектом, что проявляется нормализацией поведения животных, уменьшением соматических проявлений болевого стресса, а также стрессорной активации гипоталамо-гипофи-

зарно-надпочечниковой системы, о чем косвенно свидетельствует влияние препаратов на массу тимуса и надпочечников.

Болеутоляющее и стресс-протективное действие ГАМК-позитивных препаратов в условиях длительного ноцицептивного воздействия обусловлено изменением активности системы ГАМК. Как видно из рис. 29, наиболее выраженные сдвиги обмена ГАМК возникали при электрораздражении брюшины и проявлялись снижением активности ГАМК-Т и повыше-

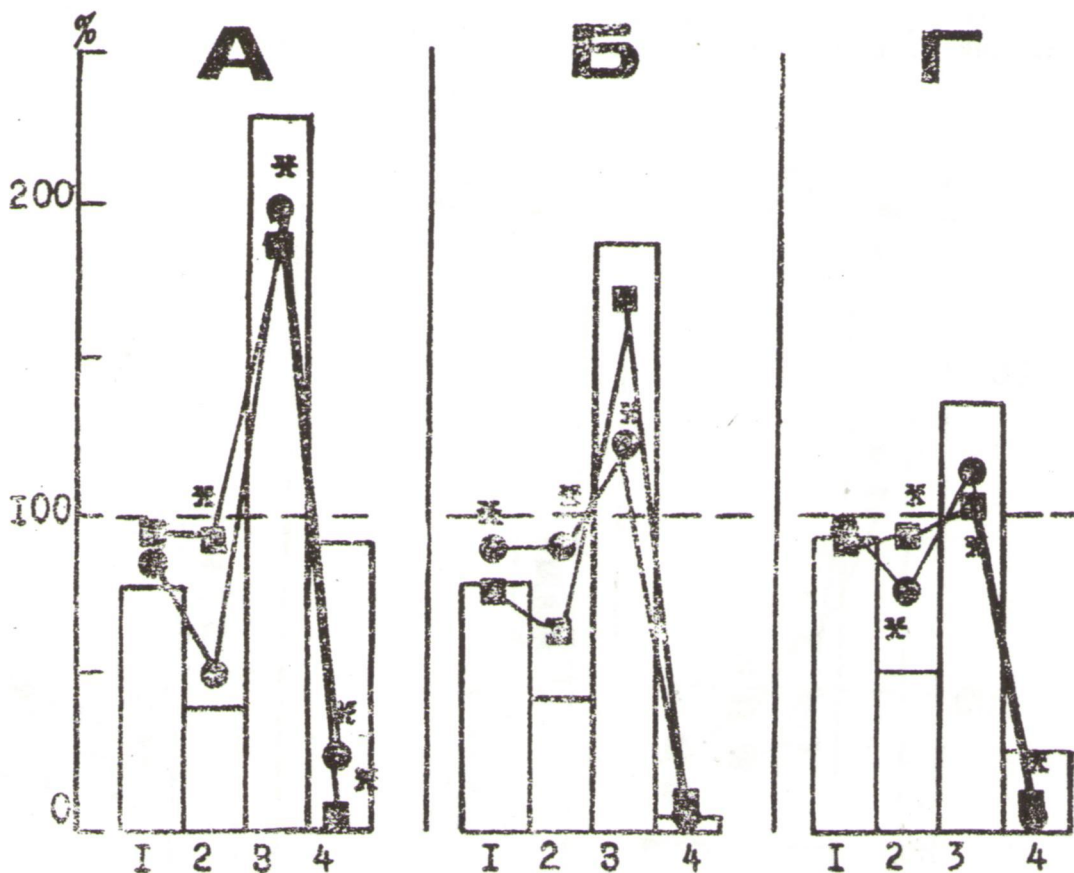


Рис. 28. Влияние баклофена и депакина на соматический статус животных при электрораздражении брюшины (А), травме костной ткани (Б) и ущемлении седалищного нерва (Г):

По оси ординат — изменение тестируемых показателей в процентах от контрольного уровня. 1 — масса тела, 2 — масса тимуса, 3 — масса надпочечников, 4 — процент животных с эрозивными поражениями слизистой оболочки желудка. Остальные обозначения как на рис. 27

нием уровня ГАМК практически во всех исследованных структурах. В коре больших полушарий и стволе отмечалась также достоверная активация ГДК. При травме костной ткани аналогичные сдвиги в активности ГАМК-Т и содержании ГАМК развивались в стволовых образованиях, тогда как в коре увеличение уровня ГАМК сопровождалось повышением активности ГДК и ГАМК-Т. При ущемлении седалищного нерва наблюдалась достоверная активация ГДК и ГАМК-Т в коре больших полушарий и переднем мозге.

Субхроническое введение баклофена статистически достоверно предупреждало повышение активности ГДК и содержание ГАМК, незави-

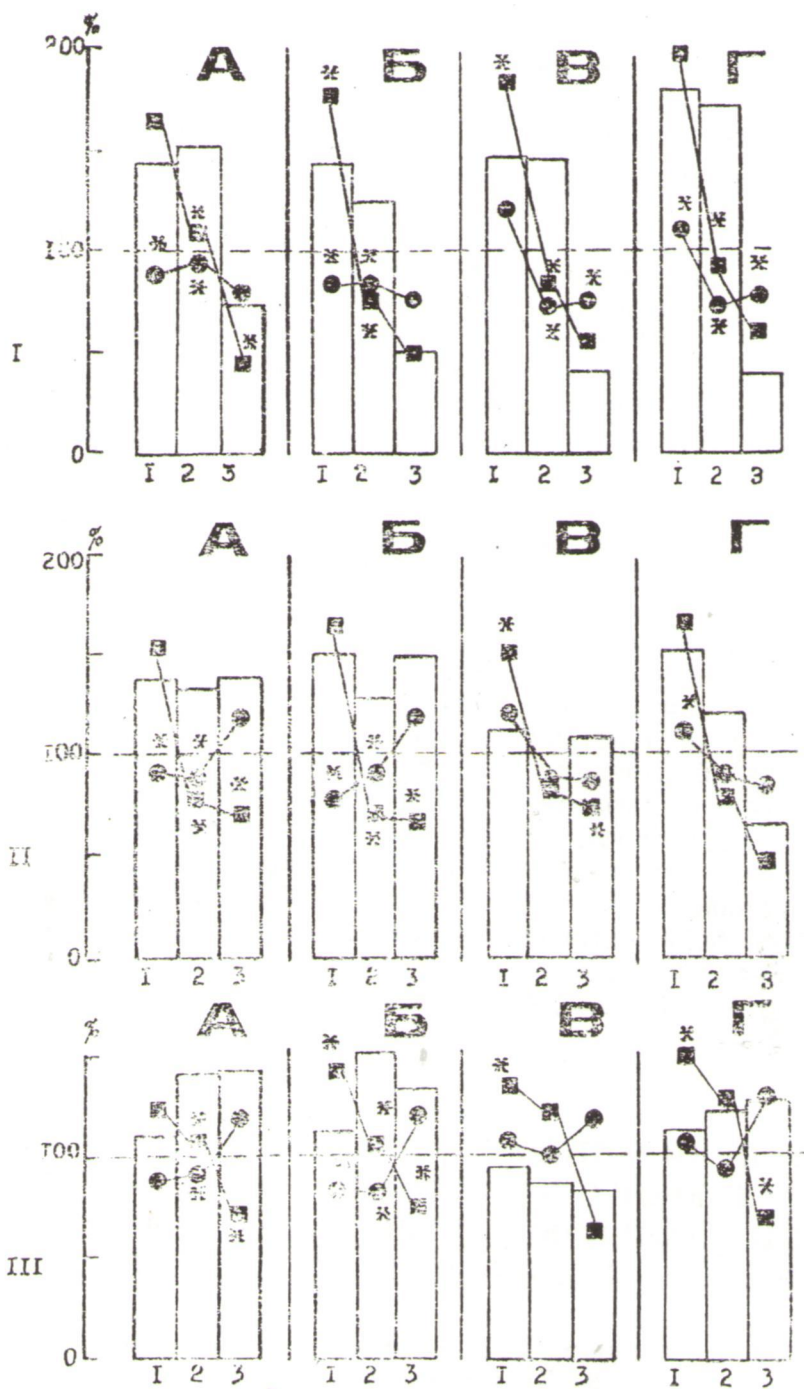


Рис. 29. Влияние баклофена и депакина на изменение обмена ГАМК при электрораздражении брюшины (I), травме костной ткани (II) и ущемлении седалищного нерва (III):

По оси ординат: уровень ГАМК, активность ГДК и ГАМК-Т в процентах от контрольного уровня. А — кора больших полушарий, Б — передний мозг, В — межочечный мозг, Г — ствол. 1 — ГАМК, 2 — ГДК, 3 — ГАМК-Т

симо от характера болевого воздействия (рис. 29). Показатели активности ГАМК-Т также приближались к контрольному уровню. Депакин отчетливо увеличивал уровень ГАМК, угнетал ГАМК-Т и предупреждал активацию ГДК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что болеутоляющий и стресс-протективный эффекты ГАМК-позитивных препаратов на фоне длительного болевого воздействия различного генеза сопровождаются существенным изменением обмена ГАМК. Баклофен, являющийся агонистом ГАМК_B-рецепторов, создавая высокий уровень активации мембранных рецепторов, предупреждал как повышение содержания ГАМК, так и изменения активности ферментов ее синтеза и катаболизма. Депакин, как известно, не только ингибирует ГАМК-Т, но и повышает активность ГДК, а также непосредственно взаимодействует с ГАМК-рецепторами (Ticku, Davis, 1981; Rimmer, Richens, 1985). Вместе с тем изменения метаболизма ГАМК, вызываемые депакином на фоне длительного ноцицептивного воздействия, приобретали направленность, характерную для ингибиторов ГАМК-Т (Sykes и соавт., 1984). В ряде случаев увеличение содержания ГАМК и снижение активности ГАМК-Т выражены в большей степени, чем у животных, подвергавшихся болевому воздействию без депакина. Аналогичная закономерность при кратковременной болевой стимуляции показана и для других ингибиторов ГАМК-Т (Б. В. Андреев, и соавт., 1982).

Проведенное исследование подтверждает, что биохимической основой действия ГАМК-позитивных препаратов при длительной боли является их активирующее влияние на систему ГАМК. Весьма вероятно, что отмеченные различия в действии баклофена и депакина на разных моделях боли могут быть обусловлены и особенностями рецепторной направленности действия этих препаратов (Vocsini, Evangelisfa, 1986; Graeff и соавт., 1986), а также характером ноцицептивной стимуляции, что, как известно, обуславливает вовлечение разных структур мозга в процессы интеграции болевого реагирования (Lombart и соавт., 1979; Sweet, 1981). Тем не менее, отчетливый болеутоляющий и стресс-протективный эффекты баклофена и депакина свидетельствуют о перспективности их применения для фармакотерапии хронических болевых синдромов.