

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ТРОПАЛГИНОМ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА ТРИМЕПЕРИДИНА ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ НЕВРОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У КРЫС

И. В. Зарубина, О. В. Федорова, П. Д. Шабанов¹

Изучали действие тропалгина (ИЭМ-1556), оригинального анальгетического средства, на проявления невропатической боли, моделируемой перерезкой седалищного нерва. Развитие невропатического болевого синдрома оценивали у крыс Вистар по спонтанным приступам боли, аутономии (выгрызанию) и механической аллодинии (реакции на раздражение) пораженной лапы, регистрируя данные показатели в динамике. Интенсивность аутономии определяли по условной шкале в баллах. При невропатической боли тропалгин (2 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, ежедневно в течение 21 сут) не влиял на скорость развития болевой реакции и интенсивность аутономии у крыс, разделенных по их индивидуальной чувствительности к боли на высоко- (ВЧ) и низкочувствительных (НЧ). Тримеперидин в дозе 2 мг/кг (ежедневно на протяжении 21 дня, внутривнутрибрюшинно), но не 0,2 мг/кг, умеренно подавлял интенсивность аутономии у животных с разной чувствительностью к боли на протяжении 21 дня наблюдения. Сочетание тропалгина (2 мг/кг) с тримеперидином (0,2 мг/кг, подпороговая доза) оказывало выраженное антиноцицептивное действие у ВЧ и НЧ к боли крыс. Следовательно, тропалгин потенцирует антиноцицептивный эффект тримеперидина, что может повысить эффективность обезболивания. В основе данного феномена рассматривается способность тропалгина высвобождать эндогенный аденозин в пуринергических нейронах.

Ключевые слова: индивидуальная болевая чувствительность; невропатическая боль; анальгетики; тропалгин; тримеперидин; потенцирование анальгезии; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Невропатическая боль, как правило, имеет хронический характер, и ее патогенетические механизмы полимодальны. В патогенезе хронической боли выделяют 3 звена: периферическую сенситизацию, центральную сенситизацию и нарушение модуляции боли [3]. Важнейшим звеном патогенеза хронической боли является функциональная недостаточность антиноцицептивных систем (опиоидной, серотонин- и норадренергической), которая может определять окончательный характер болевого синдрома, его длительность и интенсивность вне зависимости от его причины.

При лечении хронической боли используют преимущественно препараты центрального действия, способные влиять на выраженность сенситизации центральных ноцицептивных нейронов. К препаратам выбора относятся агонисты опиоидных рецепторов, антиконвульсанты, блокаторы NMDA-рецепторов, центральные миорелаксанты и антидепрессанты. Следует отметить, что при невропатическом хроническом болевом синдроме, как правило, традиционные неопиоидные анальгетики и в отдельных случаях опиоидные анальгетики оказываются малоэффективными, и для лечения требуется сложная комплексная терапия, включающая комбинирование опиоидных анальгетиков с неопиоидными. Определенные трудности в вы-

боре анальгетиков и их доз при лечении болевых синдромов создает индивидуальная болевая чувствительность [6]. В связи с этим поиск новых фармакологических средств с выраженным анальгетическим эффектом у пациентов с высоким и низким болевым порогом при невропатической боли остается актуальной проблемой современной фармакологии.

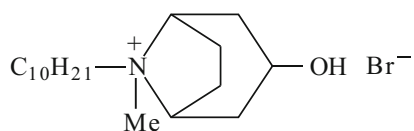
Ранее нами показано [1], что тропалгин оказывает анальгетическое действие в моделях термической и воспалительной боли у крыс. Эффект препарата (2 мг/кг) был сопоставим с действием метамизола натрия (50 мг/кг) и диклофенака натрия (7 мг/кг) в дозах, близких к ED_{50} , для исследованных препаратов.

Цель работы — изучение анальгетического действия тропалгина при невропатической боли у животных с различной болевой чувствительностью.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на половозрелых крысах-самцах Вистар массой 160 – 180 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в виварии в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и корму. Исследования осуществляли в соответствии с “Правилами лабораторной практики в Российской Федерации” (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267), требованиями Международной ассоциации по изучению боли и Директивы Совета европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Работа одобрена локальным комитетом

¹ ФГБВОУ ВПО “Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова” МО РФ, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; тел.: (812) 542 – 4397; e-mail: i.v.zarubina@inbox.ru



Структурная формула тропалгина.

по этике при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Индивидуальную болевую чувствительность определяли по отдергиванию хвоста (tail-flick) при воздействии на него фокусированного теплового луча [7]. Латентный период отдергивания хвоста регистрировали с помощью оптоэлектронного анальгезиметра ТФ-003 (Россия). Мощность лампы осветителя составляла 50 Вт, сила тока 3 мА, точность регистрации — 0,1 с. Животные с болевым порогом менее 5 с (временем задержки отдергивания хвоста) считались высокочувствительными к боли (ВЧ), более 10 с — низкочувствительными (НЧ) к боли.

Животным первой группы ($n = 20$) внутривенно вводили тропалгин в дозе 2 мг/кг (ED_{50} для термической и химической боли [1]). Тропалгин (ИЭМ-1556) (рисунок) синтезирован в отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБНУ “ИЭМ”, Санкт-Петербург. Он представляет собой новое соединение, производное тропина, с оригинальным аденозинолиберирующим механизмом действия [1].

Животные второй группы ($n = 20$) получали тримеперидин (Sigma, США) в дозе 2 мг/кг внутривенно. Животные третьей группы ($n = 20$) получали тримеперидин в дозе 0,2 мг/кг внутривенно. Животные четвертой группы ($n = 20$) получали комбинацию тропалгина (2 мг/кг) и тримеперидина (0,2 мг/кг) последовательным введением внутривенно. Контрольным животным пятой группы ($n = 20$) вводили эквивалентный объем 0,9 % раствор натрия хлорида. Субстанции тропалгина и тримеперидина растворяли в 0,9 % растворе натрия хлорида.

Таблица 1. Динамика развития НБС у крыс с различной болевой чувствительностью в условиях модели НБС

Время после моделирования НБС, сут	Число крыс с аутономией		Процент крыс с аутономией, %	
	ВЧ ($n = 10$)	НЧ ($n = 10$)	ВЧ	НЧ
1	2	0	20	0
2	3	0	30	0
3	3	1	30	10
4	3	2	30	20
7	4	3	40	30
8	4	3	40	30
10	5	4	50	40
14	6	4	60	40
16	6	5	60	50
17	7	5	70	50
21	8	6	80	60

Периферический невропатический болевой синдром (НБС) у крыс моделировали под эфирным наркозом путем перерезки левого седалищного и подкожного нерва (*n. saphenus*) на уровне подколенной ямки [3]. Развитие НБС оценивали по времени появления и выраженности аутономии на оперированной лапе. Интенсивность аутономии определяли по условной шкале в баллах [4]. Повреждение 1 когтя оценивали в 1 балл. Повреждение 2, 3, 4 и 5 когтей — соответственно в 2, 3, 4 и 5 баллов. Повреждение фаланги на 1 пальце — в 6 баллов, на 2, 3, 4 и 5 пальцах — соответственно в 7, 8, 9 и 10 баллов. Максимальный показатель 11 баллов присваивали при распространении аутономии до плюсневых костей и выше. Динамику НБС оценивали, регистрируя число крыс с аутономией и интенсивность аутономии в баллах на 7, 14 и 21 сут после операции. Все препараты вводили сразу после моделирования НБС и далее ежедневно в течение 21 дня на протяжении всего периода наблюдений.

Коэффициент анальгезии рассчитывали по формуле [3, 4]:

$$A = (P_k - P_0) / P_k \cdot 100 \%,$$

где A — коэффициент анальгезии; P_k — количество регистрируемых поведенческих реакций в контроле; P_0 — количество регистрируемых поведенческих реакций в опытной группе.

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.4; SPSS Sigma Stat 3.0 и Minitab 14. В качестве статистических критериев использовали традиционные показатели описательной статистики. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также критерии попарных сравнений групп Стьюдента — Ньюмена — Кейлса и Данна. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела — Уоллиса для сравнения групп. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова — Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характерными поведенческими проявлениями невропатической боли у экспериментальных животных служат спонтанные приступы боли, аутономия (вылизывание, выкусывание оперированной конечности) и аллодиния (болевые реакции на механическое раздражение оперированной конечности, как правило, кисточкой: отдергивание конечности, подпрыгивание и др.), которая является маркером невропатической боли и клиническим коррелятом сенситизации ноцицептивных структур [2].

В контрольной группе НЧ к боли животных аутономии регистрировали в 60 % случаев, у ВЧ крыс — в 80 % случаев. У ВЧ крыс НБС развивался быстрее и

интенсивнее. У ВЧ животных аутономию наблюдали в 20 % случаев через 1 сут после моделирования НБС, у 10 % НЧ крыс — через 3 сут (табл. 1).

Наибольшая интенсивность аутономии у животных с различной чувствительностью к боли наблюдали на 21 сут после операции. У всех животных проявлялась механическая аллодиния в ответ на легкое касание кисточкой оперированной конечности. Более высокая устойчивость к развитию НБС у НЧ к боли животных после операции, очевидно, связана с высокой активностью дофаминовых и серотониновых стресс-лимитирующих систем в гипоталамусе.

Введение животным сразу после моделирования НБС и далее ежедневно на протяжении 21 сут тропалгина в дозе 2 мг/кг не влияло на скорость развития болевой реакции и интенсивность аутономии у ВЧ и НЧ животных (табл. 2).

На фоне действия тримеперидина в дозе 2 мг/кг интенсивность аутономии на протяжении 21 дня у животных с разной чувствительностью к боли снижалась в равной степени. Так, через 7 сут после моделирования НБС по сравнению с контролем в группе ВЧ крыс аутономии уменьшались на 41 %, в группе НЧ животных — на 43 %. Спустя 14 дней после операции интенсивность аутономии снижалась у ВЧ к боли крыс на 44 %, у НЧ — на 39 %, а на 21 сут — на 44 и 48 % соответственно.

Известно, что эффективность обезболивания при назначении опиатов в качестве монотерапии для лечения НБС не превышает 25–30 %, поскольку при их действии в анальгетической дозе часто развиваются угнетение дыхания, седативный эффект, парез желудочно-кишечного тракта, дисфункция мочевых и желчевыводящих путей. Это способствует развитию респираторных и тромбоемболических осложнений и требует снижения суточной дозы препарата, что служит причиной неадекватного обезболивания. Применение комбинации неопиоидных и опиоидных анальгетиков позволяет снизить дозы сильных опиоидов и ограничить нежелательные осложнения всех компо-

нентов анальгезии и в целом улучшить качество обезболивания.

В связи с этим была исследована при НБС анальгетическая активность тропалгина в дозе 2 мг/кг в сочетании с тримеперидином в субанальгетической дозе 0,2 мг/кг.

Введение на протяжении 21 сут крысам с НБС тримеперидина в дозе 0,2 мг/кг не влияло на интенсивность аутономии у ВЧ и НЧ к боли животных.

Введение животным тропалгина в дозе 2 мг/кг в сочетании с тримеперидином в дозе 0,2 мг/кг существенно изменяло развитие невропатической боли. Через 7 сут после моделирования НБС проявления аутономии у ВЧ крыс уменьшались на 59 %, у НЧ животных — на 60 %. Спустя 14 дней после операции в группе ВЧ крыс интенсивность аутономии снижалась на 64 %, НЧ крыс — на 67 %. Через 21 день после моделирования НБС у ВЧ животных интенсивность аутономии снижалась на 77 %, у НЧ крыс — на 75 %.

Таким образом, тропалгин в дозе 2 мг/кг не уменьшает проявления невропатического болевого синдрома у животных с различной болевой чувствительностью. Сочетание тропалгина 2 мг/кг с тримеперидином 0,2 мг/кг оказывает выраженное антиноцицептивное действие у ВЧ и НЧ к боли крыс. Сочетание опиоидного анальгетика тримеперидина в субанальгетической дозе с неопиоидным тропалгином обеспечивает мультимодальное воздействие на боль, позволяет уменьшить дозы опиоидного анальгетика и в конечном итоге повысить эффективность обезболивания.

Полученные нами факты интересны с 2 точек зрения. Во-первых, разделение крыс по индивидуальной чувствительности к боли, как правило, дает возможность оценить действие лекарственного препарата на одну (ВЧ) или вторую (НЧ) субпопуляцию животных. Ранее с помощью примененного в настоящем исследовании метода разделения крыс на субпопуляции по признаку чувствительности (ВЧ и НЧ) к боли убедительно подтверждена разная чувствительность к лекарственным средствам метаболического типа дейст-

Таблица 2. Влияние анальгетиков на выраженность НБС у животных с различной чувствительностью к боли ($M \pm m$)

Группа животных	Чувствительность	n	Интенсивность аутономии в баллах		
			7-й день	14-й день	21-й день
Контроль	ВЧ	10	9,3 ± 0,7	10,2 ± 0,4	17,5 ± 1,1
	НЧ	10	7,5 ± 0,9 [#]	8,5 ± 0,9 [#]	13,2 ± 1,6 [#]
Тропалгин 2 мг/кг	ВЧ	10	8,7 ± 0,7	9,7 ± 0,7	13,7 ± 1,4
	НЧ	10	6,8 ± 1,4 [#]	7,8 ± 0,5 [#]	11,2 ± 1,1
Тримеперидин 2 мг/кг	ВЧ	10	5,5 ± 0,9*	5,7 ± 0,7*	9,8 ± 0,9*
	НЧ	10	4,3 ± 1,1* [#]	5,2 ± 1,3*	6,8 ± 0,7* [#]
Тримеперидин 0,2 мг/кг	ВЧ	10	8,9 ± 0,6	9,8 ± 0,5	16,5 ± 1,3
	НЧ	10	7,1 ± 0,8 [#]	8,3 ± 0,9 [#]	12,8 ± 1,2 [#]
Тропалгин 2 мг/кг + тримеперидин 0,2 мг/кг	ВЧ	10	3,8 ± 0,7*	3,7 ± 0,7*	4,5 ± 0,7*
	НЧ	10	3,0 ± 0,6*	2,8 ± 0,5* [#]	3,3 ± 0,9* [#]

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем, [#] $p < 0,05$ — между группами животных с различной чувствительностью к боли.

вия (метапрот, цитофлавин, кортексин и др.) при различных стрессогенных воздействиях [2]. В отличие от препаратов метаболического типа действия, упомянутых выше, применение тропалгина в сочетании с тримеперидином при НБС в равной степени изменяло выраженность болевой реакции у ВЧ и НЧ к боли крыс.

Во-вторых, тропалгин в дозе 2 мг/кг (доза, сопоставимая с тримеперидином) оказался неэффективным как анальгетик при НБС, тогда как он в данной дозе (2 мг/кг) проявлял анальгезию, сопоставимую с действием диклофенака натрия и метамизола натрия в тестах термической и химической боли [1]. В то же время тропалгин повышает при НБС эффективность опиоидного анальгетика тримеперидина, примененного в субанальгетической дозе (0,2 мг/кг) до уровня анальгезии даже выше, чем тримеперидин в дозе 2 мг/кг. Этот феномен, по-видимому, связанный с установленным для тропалгина аденозинолиберирующим действием [1, 5], позволяет рассматривать тропалгин не только как неопиоидный анальгетик, но и как потенциатор анальгезии, что имеет важное практическое значение.

ВЫВОДЫ

1. Тропалгин (2 мг/кг, внутривенно, ежедневно на протяжении 21 сут) не влияет на выраженность невропатического болевого синдрома у животных вне зависимости от их индивидуальной чувствительности к боли.

2. Тропалгин (2 мг/кг, внутривенно, ежедневно на протяжении 21 сут) потенцирует анальгетическое действие тримеперидина в субанальгетической дозе (0,2 мг/кг, внутривенно, ежедневно на протяжении 21 сут).

3. Вероятным механизмом потенцирующего анальгетического действия комбинации тропалгина с тримеперидином является способность тропалгина высвобождать эндогенный аденозин в пуринергических нейронах, усиливая действие наркотического анальгетика тримеперидина.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Зарубина, О. В. Федорова, П. Д. Шабанов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78**(8), 7 – 9 (2015).
2. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Травматический токсикоз и антитоксические средства*, Информ-навигатор, Санкт-Петербург, 1 – 412 (2014).
3. М. Л. Кукушкин, В. С. Смирнова, *Патол. физиол. и эксперим. тер.*, **1**, 7 – 8 (1993).
4. А. В. Осипов, М. Л. Кукушкин, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **115**(5), 471 – 473 (1993).
5. С. Е. Сердюк, В. Е. Гмиро, *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **98**(3), 325 – 330 (2012).
6. C. Staahl, A. E. Olesen, T. Andresen, et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **68**(3), 322 – 341 (2009).
7. R. W. Teasell, S. Mehta, J.-L. B. Aubut, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **91**(5), 816 – 831 (2009).

Поступила 16.11.16

TROPALGIN POTENTIATES THE OPIOID ANALGESIC TRIMEPERIDINE ACTION IN RATS WITH PERIPHERAL NEUROPATHIC SYNDROME

I. V. Zarubina*, O. V. Fedorova, and P. D. Shabanov

S. M. Kirov Military Medical Academy, ul. Akademika Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044 Russia;

* e-mail: i.v.zarubina@inbox.ru

The effect of tropalgin (IEM-1556), an original analgesic drug, has been studied on neuropathic pain symptoms modeled by means of transection of ischiadic nerve. The development of neuropathic pain syndrome in Wistar male rats was estimated by monitoring dynamics of the spontaneous pain paroxysm, autotomy (gnawing) and mechanic allodynia (reaction to irritation) of wounded paw. The intensity of autotomy was determined according to a conditional scale and rated in points. In the case of neuropathic pain, tropalgin (single daily dose of 2 mg/kg, i.p., during 21 days) also did not affect the time of pain appearance and intensity of autotomy of rats, which were subdivided according to individual sensitivity to pain into two groups, high- (HS) and low sensitive (LS). Trimeperidine (2 mg/kg but not 0.2 mg/kg) slightly depressed the intensity of autotomy in rats with different sensitivity to pain during 21 day of the experiment. Combination of tropalgin (2 mg/kg) with trimeperidine (0.2 mg/kg, subthreshold dose) induced severe antinociceptive action in both HS and LS rats. Therefore, tropalgin potentiates antinociceptive effect of trimeperidine, which can increase the efficacy of analgesia. The ability of tropalgin to release endogenous adenosine in purinergic neurons may underlie this phenomenon.

Keywords: individual pain sensitivity; neuropathic pain; analgesics; tropalgin; trimeperidine; potentiation of analgesia; rats.