

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИТРИПТИЛИНА, ДИАЗЕПАМА И МЕБИКАРА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО КАРРАГЕНИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ОТЕКА ЛАП У КРЫС

В. Н. Хазиахметова¹, И. Х. Валеева², Л. Е. Зиганшина¹

В опытах с каррагенин-индуцированным воспалением лап крыс показано, что мебикар, так же как amitriptilin и diazepam в терапевтических дозах при резорбтивном действии на модели острого каррагенинового воспаления проявляет противовоспалительную активность. Противовоспалительное действие мебикара в низких терапевтических дозах было более выраженным и продолжительным (до 24 ч наблюдения) по сравнению с amitriptilinom и diazepamom при резорбтивном действии.

Ключевые слова: amitriptilin, diazepam, mebicar, carragenin, inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что некоторые психотропные лекарственные средства проявляют противовоспалительное действие, обусловленное не центральной психотропной активностью, а периферическими компонентами. Так, антидепрессант amitriptilin — неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) и дезипрамин — селективный ингибитор обратного захвата НА, в отличие от флуоксетина — селективного блокатора обратного захвата серотонина (5-НТ), значительно уменьшают периферическую боль при экспериментальном воспалении (формалиновый тест), а также при моделировании болевого синдрома лигированием периферических спинальных нервов [11]. При моделировании воспаления в легких с помощью адьюванта Фрейнда установлено, что воспаление в ткани легких сопровождается увеличением числа бензодиазепиновых рецепторов. Увеличение экспрессии бензодиазепиновых рецепторов в ткани легких пропорционально увеличению интенсивности апоптотического удаления клеток воспаления [6]. Diazepam в больших дозах (10–20 мг/кг) проявлял выраженное противовоспалительное действие на модели острого каррагенинового воспаления у крыс, взаимодействуя с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами эндотелия капилляров и иммунных/воспалительных клеток, а также уменьшая синтез окиси азота (NO) [8]. Одновременно показано, что на фоне воспаления с выраженным болевым компонен-

том снижается анксиолитическая активность diazepama и buspirona [4].

Мибикар — отечественный анксиолитик, разрешенный к медицинскому применению с 1979 г. Известно, что анксиолитическое действие мебикара не сопровождается вялостью, сонливостью, миорелаксирующим действием, торможением психических и двигательных реакций, что позволяет применять его длительно и существенно отличает от бензодиазепиновых транквилизаторов [1]. Задачей исследования стало сравнительное изучение противовоспалительной активности антидепрессанта amitriptilina, анксиолитика бензодиазепинового ряда diazepama и “дневного” анксиолитика мебикара при резорбтивном действии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 83 белых лабораторных крысах обоего пола массой 150–230 г. Животных содержали в виварии в стандартных условиях.

Для оценки резорбтивного лечебно-профилактического действия лекарственных средств на острое воспаление использовали общепринятую модель воспаления — субплантарные инъекции каррагенина-лямбда (“Sigma”) в задние лапы в объеме 0,1 мл 1 % раствора [2]. Величину отека определяли плетизмометром “Ugo Basile” (Италия) по разности объема лапы до введения провоспалительного агента и через 1, 2, 3, 6 и 24 ч после его введения [3]. Лекарственные средства вводили внутривенно один раз в день с помощью специального зонда в течение 7 дней, в диапазоне терапевтических доз (минимальная, средняя, максимальная терапевтическая доза): мебикар 10, 100, 300, 1000 мг/кг (ОАО “Татхимфармпрепараты”, Россия, таблетки, молекулярная масса 198 г/моль); amitriptilin — 1, 3, 10 мг/кг (Лечива, таблетки; amitriptilina гидрохлорид, молекулярная масса 313,9 г/моль); diazepam — 0,1; 0,3; 1 мг/кг (“Alkaloid”, Македония,

¹ Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л. Е. Зиганшина) ГОУ ДПО “Казанская государственная медицинская академия Росздрава”, 420012, Казань, ул. Муштары, 11; E-mail: 2veronica@mail.ru.

² Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — С. Р. Абдулхаков) ГОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию”.

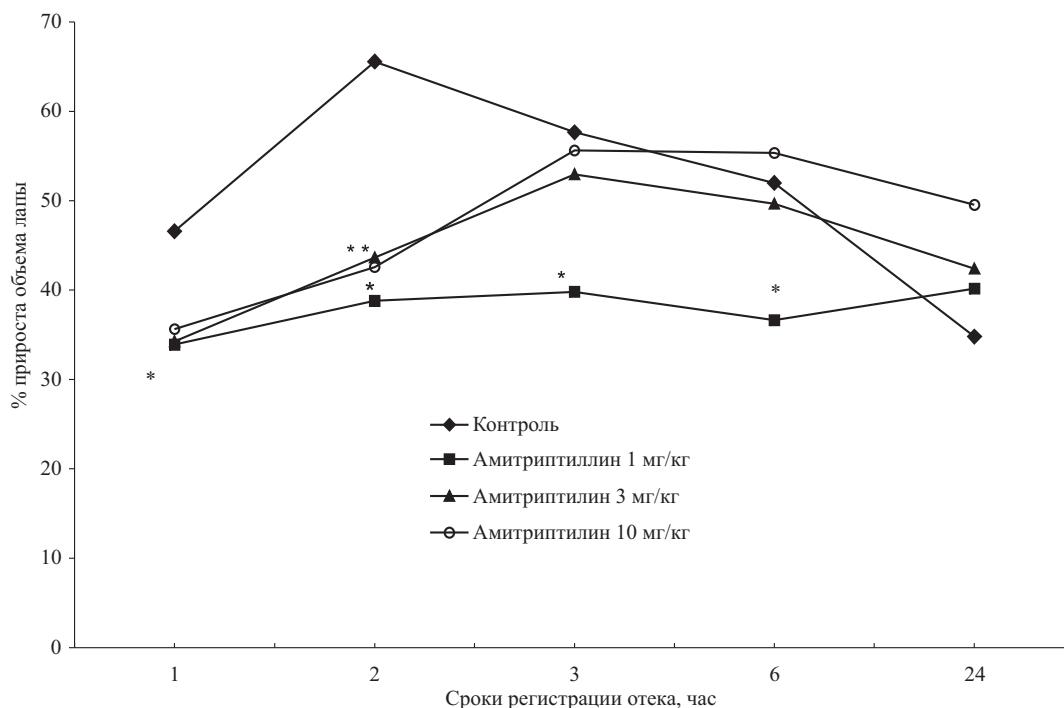


Рис. 1. Прирост объема лап крыс, вызванный субплантарным введением каррагенина, на фоне внутрижелудочного лечебно-профилактического введения амитриптилина в динамике ($n = 14$, * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем).

таблетки; молекулярная масса 284,74 г/моль). Последнее введение лекарственных средств осуществляли однократно сразу после моделирования воспаления. Растворы готовили на дистиллированной воде таким образом, что всем животным вводили 1 мл раствора на 100 г массы тела. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в соответствующих объемах.

Результаты исследования обработаны с помощью программы Statistica 511, представлены как $M \pm s$ (M — среднее значение, s — среднее квадратичное отклонение). Для оценки достоверности разницы между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субплантарное введение каррагенина вызывало развитие воспалительной реакции в виде отека с увеличением объема лап крыс на 35 – 66 % от исходного объема (до введения каррагенина). Максимальное развитие отека наблюдалось на сроках 2 и 3 ч.

Амитриптилин во всех исследуемых дозах проявлял противовоспалительное действие на сроке максимального развития отека — 2 ч, угнетая отечную реакцию на 41, 33, 35 % по сравнению с контролем в дозах 1, 3, 10 мг/кг ($p \leq 0,05$), соответственно (рис. 1). Полученные результаты соответствуют литературным данным о противовоспалительной активности амитриптилина на модели каррагенинового отека у крыс при интраперитонеальном введении препарата в дозах 5, 10, 20 мг/кг, с подавлением отека на 30, 40 и 47 % соответ-

ственно [5]. Наши исследования показали, что максимальный эффект амитриптилин проявил в наименьшей из исследованных доз — 1 мг/кг, уменьшая выраженность отека на 27, 41, 31 % на сроках 1, 2, и 3 ч соответственно ($p \leq 0,05$), с тенденцией сохранения противовоспалительной активности до 6 ч ($p = 0,07$, уменьшение выраженности отека — 30 %). Длительное наблюдение (до 24 ч) за интенсивностью воспалительной реакции показало, что когда в группе контроля происходит закономерное уменьшение интенсивности острой воспалительной реакции (на сроке 24 ч), в группе лечения амитриптилином (10 мг/кг) отек сохраняется, интенсивность его превышает контрольные значения на 42 %. Вероятно, амитриптилин, временно подавляя отек (в течение 2-х часов), не купирует полностью каскад воспалительных событий, а лишь удлиняет их продолжительность.

Диазепам в дозах 0,1 и 1 мг/кг не влиял на интенсивность воспалительной реакции, вызванной субплантарным введением каррагенина (рис. 2). В дозе 0,3 мг/кг на сроках 1 и 2 ч от начала развития воспаления диазепам подавлял отечную реакцию на 37 и 51 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем соответственно.

Низкая противовоспалительная активность диазепама по сравнению с амитриптилином и мебикаром, возможно, является следствием того, что бензодиазепины (диазепам, мидазолам) способны подавлять нейтрофильный апоптоз, который играет центральную роль в регулировании воспаления [7]. Кроме того, в исследованиях было показано, что диазепам на модели каррагенинового воспаления лап крыс в высоких до-

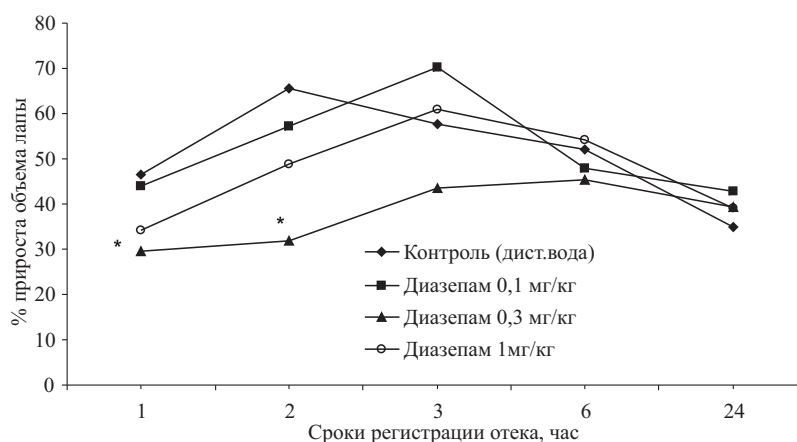


Рис. 2. Прирост объема лап крыс, вызванный субплантарным введением каррагенина, на фоне внутрижелудочного лечебно-профилактического введения диазепама в динамике ($n = 14$, * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем).

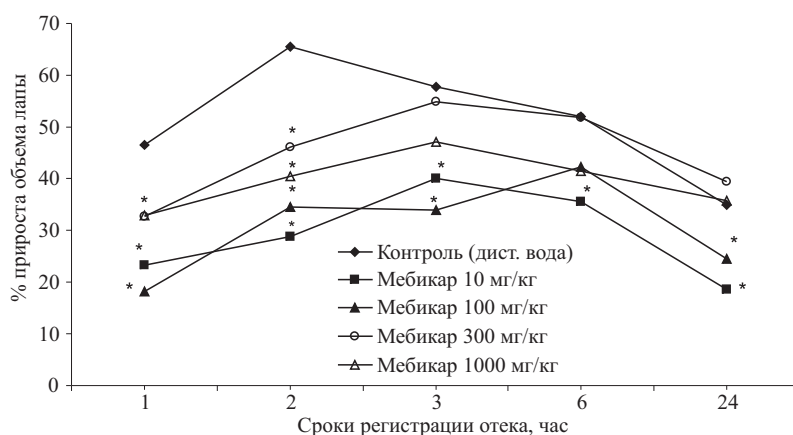


Рис. 3. Прирост объема лап крыс, вызванный субплантарным введением каррагенина, на фоне внутрижелудочного лечебно-профилактического введения мебикара в динамике ($n = 14$, * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем).

зах (10 – 20 мг/кг) проявлял выраженное противовоспалительное действие, однако этот эффект не проявлялся при длительном введении диазепама (21 день) и после адреналэктомии. При этом показано, что концентрация диазепама в сыворотке крови при однократном и длительном введении диазепама была одинаковой, то есть развитие толерантности не являлось следствием изменения биодоступности диазепама [9, 10]. Вероятно, низкая противовоспалительная активность диазепама в данном эксперименте была следствием развития толерантности к его действию, так как использовали лечебно-профилактическое 7-дневное введение лекарственных средств.

Мебикар во всех исследуемых дозах подавлял острую воспалительную реакцию, вызванную каррагенином на 30 – 61 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 3). Максимальный противовоспалительный эффект препарат проявлял на ранних сроках развития каррагенинового воспаления — 1 и 2 ч от начала развития патологического процесса. Так, на сроке 1 ч от начала воспаления мебикар в дозах 10, 100, 300, 1000 мг/кг подавлял развитие отека на 50, 61, 30, 30 %

($p \leq 0,05$) соответственно. На сроке максимального развития воспаления (2 ч) угнетение отечной реакции составило 56, 47, 30, 38 % соответственно, ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем. Наиболее длительное противовоспалительное действие мебикар проявлял в дозах 10 и 100 мг/кг, которое сохранялось до 24 ч от начала развития воспалительной реакции, в отличие от amitriptilina и diazepamа ($p \leq 0,01$). Введение мебикара в дозе 10 мг/кг способствовало достоверно более выраженному подавлению отека на сроках 1, 2, 6 и 24 ч по сравнению с введением его в дозе 300 мг/кг на 20 – 40 % ($p \leq 0,01$), и на сроках 1, 2 и 24 ч по сравнению с его введением в дозе 1000 мг/кг на 20 – 40 % ($p \leq 0,05$). Таким образом, противовоспалительная активность мебикара, вероятно, имела обратнопропорциональную зависимость от дозы. Противовоспалительное действие мебикара в дозе 10 мг/кг, соответствующей минимальной терапевтической, было достоверно более выраженным, чем у препаратов сравнения в соответствующих дозах: диазепама в дозах 0,1 и 1 мг/кг и amitriptilina в дозах 1 и 3 мг/кг ($p \leq 0,05$).

Мибикар, подобно amitriptyline, проявлял наиболее выраженное противовоспалительное действие в наименьшей из исследованных доз — 10 мг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Мибикар, как и amitriptyline и diazepam, в терапевтических дозах при резорбтивном действии на модели острого каррагенинового отека лап крыс проявляет противовоспалительную активность.

2. Противовоспалительное действие мибикара отличается от такового amitriptyline и diazepam большей выраженностью и продолжительностью.

3. Мибикар проявляет более выраженное и продолжительное противовоспалительное действие в меньших дозах — 10 и 100 мг/кг, по сравнению с дозами 300 и 1000 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Вальдман, И. В. Заиконникова, М. М. Козловская, И. Е. Зимакова, *Бюл. exper. биол.*, № 5, 568 – 570 (1980).
2. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому)*

му) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ, (1983).

3. A. Ialenti, A. Ianaro, S. Monaco, *Eur. J. Pharmacol.*, **211**(4), 177 – 182 (1992).
4. A. Fernández-Guasti, R. Reyes, L. Martínez-Mota, F. J. López-Muñoz, *Psychopharmacology*, **180**(3), 399 – 407 (2005).
5. O. M. Abdel-Salam, S. M. Nofal, S. M. El-Shenawy, *The Official Journal Of The Italian Pharmacological Society [Pharmacol Res]*, **48**(2), 157 – 165 (2003).
6. S. H. Audi, C. A. Dawson, S. B. Ahlf, D. L. Roerig, *Lung*, **180**(5), 241 – 250 (2002).
7. Y. Goto, C. O'Malley, N. F. Fanning, J. Wang, *Irish Journal Of Medical Science [Ir J Med Sci]*, **172**(4), 191 – 194 (2003).
8. R. Lazzarini, P. C. Maiorka, J. Liu, V. Papadopoulos, *Palermo-Neto J Life Sciences [Life Sci]*, **78**(26), 3027 – 3034 (2006).
9. R. Lazzarini, B. E. Malucelli, M. N. Muscará, G. de Nucci, *Palermo-Neto J. Life Sciences [Life Sci]*, **72**(21), 2361 – 2368 (2003).
10. R. Lazzarini, C. A. Paulino, B. E. Malucelli, *Palermo-Neto J. [Braz J. Med. Biol. Res]*, **29**(11), 1525 – 1529 (1996).
11. J. Sawynok, M. J. Esser, A. R. Reid, *Pain (Netherlands)*, **82**(2), 149 – 158 (1999).

Поступила 05.04.11

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF AMITRIPTYLINE, DIAZEPAM AND MEBICAR ON CARRAGEENAN-INDUCED PAW EDEMA IN RATS

V. N. Khaziakhmetova^{1*}, I. H. Valeeva², and L. E. Ziganshina¹

¹ Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy, ul. Mushtari 11, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia;

² Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia;

* e-mail: veronica@mail.ru.

The anti-inflammatory activity of amitriptyline, diazepam and a new, Russian tranquilizer mebicar was studied in a wide range of therapeutic doses on carrageenan-induced paw edema in rats. Mebicar at low doses showed greater and longer (up to 24 h) lasting anti-inflammatory activity as compared to that of amitriptyline and diazepam.

Key words: Amitriptyline, diazepam, mebicar, carrageenan-induced inflammation