

Влияние нового неопиоидного анальгетика пиродазола на состояние центральной гемодинамики у крыс

О.Е. Ядловский, Т.А. Бухтиарова

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пиродазол, анальгетик, частота сокращений сердца, системное артериальное давление

На сегодняшний день нет анальгетика, оптимально соответствующего требованиям клинической практики: опиоидные анальгетики, несмотря на высокую эффективность, обладают тяжелыми побочными эффектами (физическая, психическая зависимость, угнетение дыхания и др.) [14]. Ненаркотические анальгетики, как правило, эффективны при слабых и умеренных болях, и им присущ широкий спектр побочных реакций (нефро-, гемато-, гепатотоксичность) и др. [12]. Поэтому поиск и внедрение в медицинскую практику новых анальгетиков, превосходящих существующие обезболивающие средства по эффективности и/или безопасности, являются важными и актуальными задачами [13].

Широко известно о влиянии ненаркотических анальгетиков на сердечно-сосудистую систему (ССС). В частности побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств на ССС связывают с угнетением циклооксигеназы-2, уменьшением образования простаглицлина в сосудистом эндотелии [13], что предрасполагает к развитию вазоконстрикторных реакций и повышению тромбогенного потенциала крови. В ряде крупных клинических исследований показано, что длительное применение препаратов этого ряда у лиц с ишемической болезнью сердца сопряжено со значительным возрастанием риска развития острого коронарного синдрома. В рамках фармакологии безопасности важно исследование влияния фармакологических агентов на ССС [15].

Воздействие анальгетика на ССС может иметь двойное действие. С одной стороны, данное свойство анальгетика можно рассматривать

как серьезный побочный эффект, требующий занесения в инструкцию, поскольку нередко при применении анальгетика следует учитывать сопутствующие заболевания и нарушения, в том числе и ССС, для предупреждения развития побочных реакций у пациента. С другой стороны, боль различного генеза влияет на функциональное состояние ССС [4, 7]. Влияние на нее анальгетика с компонентом фармакологического действия, связанного с эффектом на ССС, при определенных условиях может оказывать нормализующее воздействие на организм [4].

Новый неопиоидный анальгетик пиродазол, превосходящий в эксперименте кеторолак и не уступающий на ряде моделей морфину гидрохлориду, является имидазольным производным [10]. Данные литературы свидетельствуют, что производные имидазола обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и влиянием на ССС (клонидин – α_2 -адреномиметик, нафтизин – α -адреномиметик, фентоламин – блокатор α_1 -постсинаптических и α_2 -пресинаптических рецепторов, вазодилатирующее средство дибазол) [6].

Цель работы – изучить дозозависимое влияние пиродазола на показатели общей гемодинамики у интактных крыс, оценить выраженность данного эффекта.

Материал и методы

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой (270±30) г разведения вивария ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». Животные содержались

на стандартном пищевом рационе и получали еду и питье *ad libitum* [8].

Животных наркотизировали внутривенным введением этаминала натрия в дозе 40 мг/кг. Пиродазол вводили однократно внутримышечно в дозах 1,1; 5,5 и 11 мг/кг в виде водноспиртовой эмульсии, используя в качестве эмульгатора Твин-20. Артериальное давление (АД) измеряли в бедренной артерии общепринятым методом, минутный объем крови определяли методом термодилуции по Fegler в модификации М.И. Гуревича [2]. Электрокардиограмму регистрировали во втором стандартном отведении. Ударный объем крови, сердечный индекс, рабочий индекс левого желудочка определяли расчетным путем [3, 8]. Минутный объем рассчитывали как произведение ударного объема и частоты сокращений сердца (ЧСС); сердечный индекс – как отношение минутного объема к площади поверхности тела крысы; общее периферическое сопротивление сосудов – как отношение среднего АД к минутному объему, умноженное на 1332 (коэффициент перевода единиц сопротивления в систему CGS); рабочий индекс левого желудочка – как произведение объемной скорости кровотока на среднее АД, умноженное на 13,6 (множитель для перевода давления в миллиметры водяного столба) или 17,31 (множитель для выражения мощности в ваттах). Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием Microsoft

Excel [5]. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пиродазол по величине острой токсичности при внутримышечном введении относится к умеренно токсическим веществам [1]. Поэтому для изучения влияния пиродазола на состояние центральной гемодинамики были выбраны дозы, близкие 1/20 ЛД₅₀, 1/4 ЛД₅₀, 1/2 ЛД₅₀, составляющие соответственно 1,1; 5,5 и 11 мг/кг. Следует отметить, что доза 1,1 мг/кг близка к условно-терапевтической дозе 1/10 ЛД₅₀ (1,95 мг/кг). Полученные данные приведены на *рис. 1–7*.

Как показали результаты исследований, внутримышечное введение крысам пиродазола в дозе 1,1 мг/кг вызывает умеренное снижение общего периферического сопротивления (на 9,9–22,4 %) на протяжении всего периода наблюдения (*рис. 7*). При этом максимальный сосудорасширяющий эффект вещества отмечен на 60-й минуте (величина общего периферического сопротивления снижена по сравнению с исходной на 22,4 %). Остальные показатели гемодинамики изменяются недостоверно (*см. рис. 1–6*).

Использование пиродазола в дозе 5,5 мг/кг сопровождается снижением уровня системного АД (на 30,5 % на 60-й минуте), которое связано с уменьшением общего периферического сопротивления (на 19,6–39,1 % в период до

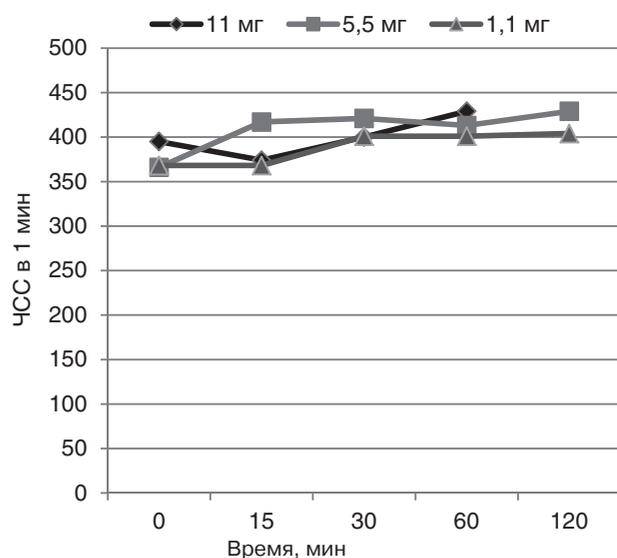


Рис. 1. ЧСС у белых крыс при однократном внутримышечном введении пиродазола.

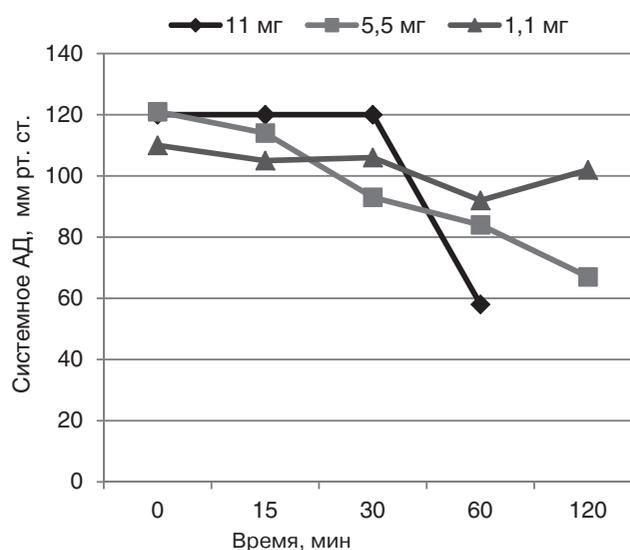


Рис. 2. Системное артериальное давление у белых крыс при однократном внутримышечном введении пиродазола

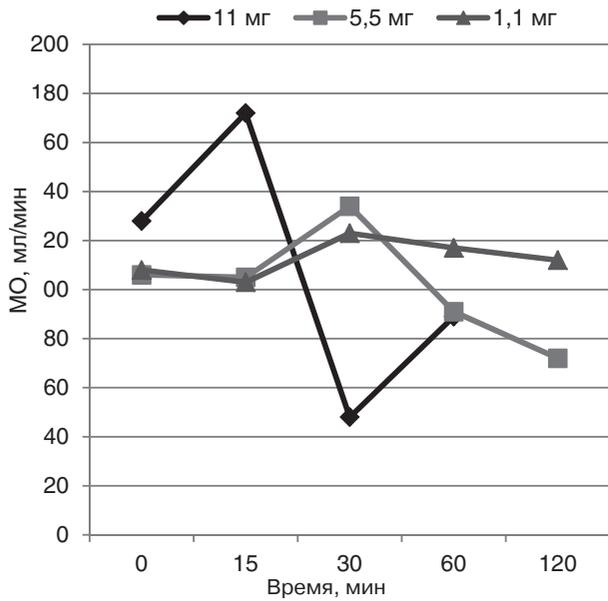


Рис. 3. Минутный объем крови при однократном внутримышечном введении пиродазола белым крысам.

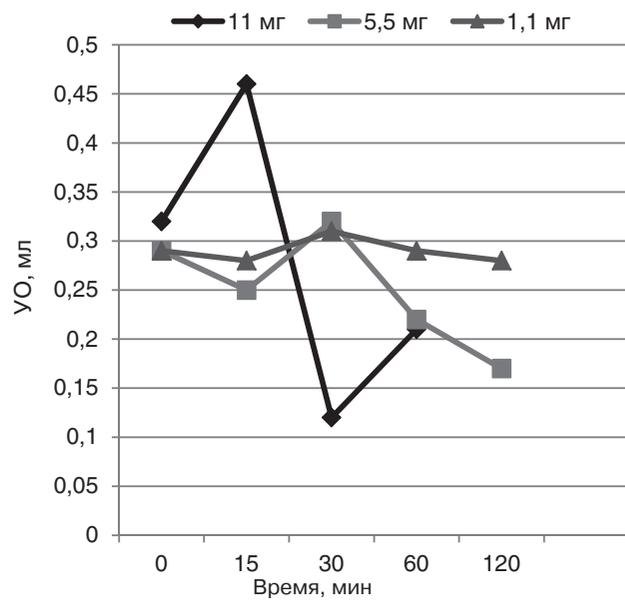


Рис. 4. Ударный объем крови у белых крыс при однократном внутримышечном введении пиродазола.

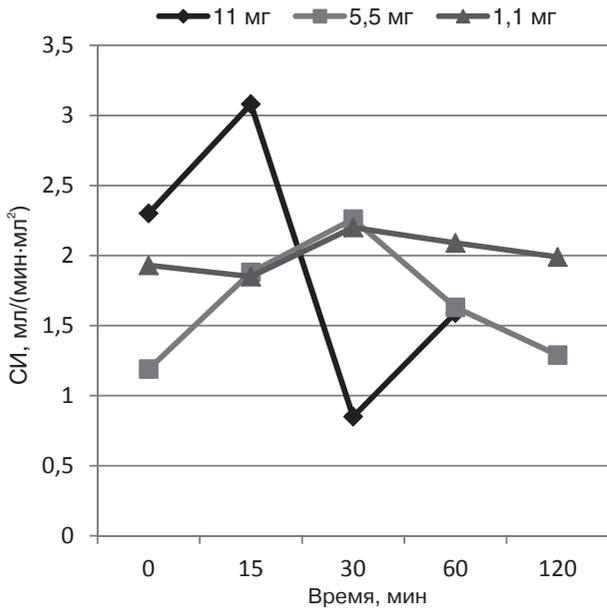


Рис. 5. Сердечный индекс у белых крыс при однократном внутримышечном введении пиродазола.

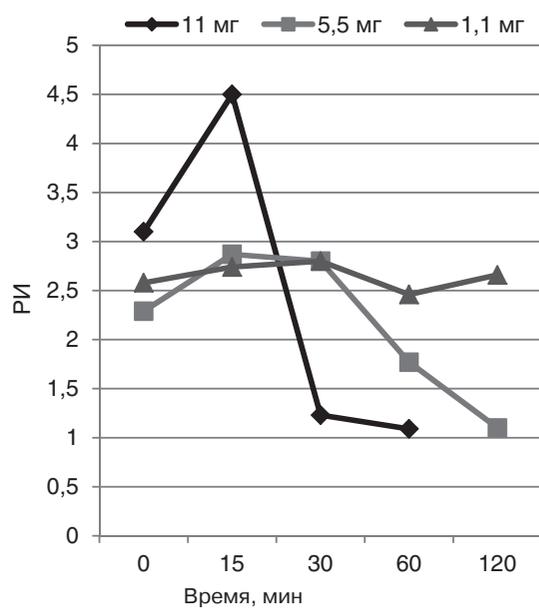


Рис. 6. Рабочий индекс левого желудочка при однократном внутримышечном введении пиродазола белым крысам.

120 мин после введения), рефлекторным нарастанием ЧСС (до 17,2 %) (см. рис. 1, 2; рис. 7). На 60–120-й минуте эксперимента регистрировали снижение АД на 44,5 %. Снижение АД в эти сроки обусловлено, в основном, уменьшением минутного объема крови (см. рис. 2, 3). Общее периферическое сопротивление изменяется в меньшей степени, чем у животных, получавших

пиродазол в дозе 5,5 мг/кг. Параллельно минутному объему крови уменьшаются ударный объем крови, сердечный индекс и рабочий индекс левого желудочка, тогда как ЧСС нарастает.

Внутримышечное введение крысам пиродазола в дозе 11 мг/кг вызывает более выраженные сдвиги гемодинамики. Так, уже через 15 мин возрастает минутный объем крови на 37,7 % и

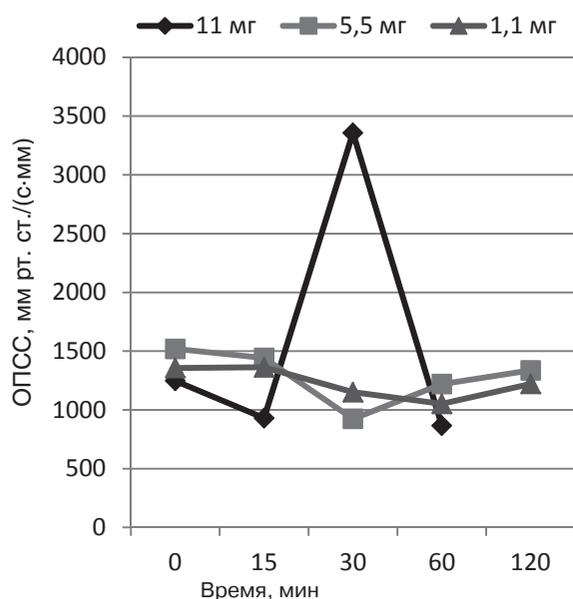


Рис. 7. Общее периферическое сопротивление сосудов у белых крыс при однократном внутримышечном введении пиродазола.

снижается общее периферическое сопротивление на 25,4 % (см. рис. 3, 7). Параллельно минутному объему крови изменяются ударный объем крови, сердечный индекс, рабочий индекс левого желудочка (см. рис. 4–6). Через 60 мин наблюдения отмечено снижение АД на 51,66 %, которое связано как со снижением общего периферического сопротивления сосудов на 30,6 %, так и с уменьшением минутного объема крови на 62,8 % на 30-й минуте (см. рис. 1, 7). Параллельно этим показателям на 30–60-й минуте от начала исследования регистрировали уменьшение ударного объема крови, сердечного индекса и рабочего индекса левого желудочка. На 120-й минуте наблюдали резкое снижение АД и уменьшение ЧСС.

Результаты исследований позволяют сделать выбор, что пиродазол способен вызывать характерные зависимые от дозы сдвиги гемодинамики, что необходимо учитывать в клинической практике при применении препарата, а особенно при возможной передозировке. Следует отметить, что дозе 1,1 мг/кг (1/20 ЛД₅₀), которая является наиболее близкой к условно терапевтической, они минимальны.

Полученные нами ранее экспериментальные данные показали, что действие пиродазола осуществляется главным образом посредством влияния на активность симпатoadренальной

системы, и антиноцицептивный эффект пиродазола практически отсутствует при опустошении катехоламинергических депо симпатолитиком резерпином [9]. Как на периферических, так и на центральных моделях ноцицептивной стимуляции показано существенное модулирование анальгетического эффекта пиродазола блокаторм α_2 -адренорецепторов йохимбином [11], а также клонидином.

В совокупности с приведенными выше данными результаты проведенного исследования позволяют предположить общность антиноцицептивного и антигипертензивного эффекта, связанного с модулированием состояния адренергической системы. Однако подтверждение данного предположения требует дальнейших исследований. Следует также отметить, что при болевом синдроме отмечена активация симпатoadренальной системы, и мягкое гипотензивное действие пиродазола в ряде случаев может рассматриваться как позитивное дополнительное действие анальгетика.

Выводы

1. Применение пиродазола в дозе, близкой к терапевтической (1,1 мг/кг), не сопровождается достоверными изменениями состояния центральной гемодинамики за исключением снижения общего периферического сопротивления сосудов на 22,4 %. Это указывает на умеренное влияние пиродазола в терапевтических дозах на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и возможность его применения даже у больных с кардиальной патологией.

2. В то же время, при однократном внутримышечном введении в фармакологических дозах 1,1; 5,5 и 11 мг/кг пиродазол вызывает характерные, дозозависимые сдвиги гемодинамики, выявляемые с 30-й минуты после введения и проявляющиеся гипотензивным эффектом, снижением минутного объема и периферического сопротивления сосудов. Эти данные свидетельствуют о возможности развития выраженных отрицательных сердечно-сосудистых реакций при передозировке препарата и, возможно, связаны с угнетающим действием на симпатoadренальную систему.

3. При введении пиродазола в дозе 11 мг/кг выявляется гипотензивный эффект (снижение артериального давления на 51,66 %), сопровождающийся компенсаторной тахикардией

(повышение частоты сокращений сердца на 8,6 %), а также уменьшением минутного объема на 62,8 % и периферического сопротивления сосудов на 30,6 %.

Литература

1. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтич. журн.– 2003.– Т. 37, № 3.– С. 32–34.
2. Гуревич М.И. Определение сердечного выброса методом термодилуции // Физиол. журн. СССР.– 1967.– Т. 53, № 3.– С. 350–354.
3. Зудбинов Ю.И. Азбука ЭКГ.– Ростов-на-Дону: Феникс, 2003.– 160 с.
4. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Михайлович В.А., Страшнов В.И. Адренергическая анальгезия. Экспериментально-клинические аспекты.– СПб: АНТ-М, 1994.– 312 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе.– К.: Морион, 2002.– 640 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства.– Харьков: Торсинг, 2006.– Т. 1.– 560 с.
7. Михайлович Ю.Д., Игнатов В.А. Болевой синдром.– Л.: Медицина, 1990.– 336 с.
8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова.– К.: Авіценна, 2001.– 528 с.
9. Ядловський О.Є. Фармакологічний аналіз участі моноамінергічних систем у реалізації антиноцицептивної дії піродазолу порівняно з кеторолаком на моделі вісцерального болю та спінальному рівні // Медична хімія.– 2010.– Т. 12, № 3.– С. 16–19.
10. Ядловський О.Є., Мовчан О.Д. Фармакологічний аналіз опіоїдергічного компоненту дії анальгетика піродазолу // Фармакол. лікар. токсикол.– 2011.– Т. 22, № 3.– С. 73–77.
11. Ядловський О.Є., Трінус Ф.П., Бухтіарова Т.А. та ін. Вплив модуляторів холінергічної та адренергічної систем на фармакологічний ефект нового неопіоїдного анальгетика піродазолу в експерименті // Вестник неотложной и восстановительной медицины.– 2005.– Т. 6, № 3.– С. 514–516.
12. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A.J., Russell A.S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans // Gastroenterology.– 1993.– Vol. 104 (6).– P. 1832–1847.
13. Cannon C.P., Cannon P.J. Physiology. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk // Science.– 2012.– Vol. 336 (6087).– P. 1386–1397.
14. Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real breakthrough drugs // Anesthes. Analgesia. 2010.– Vol. 110 (3).– P. 780–789.
15. Redfern W.S., Wakefield I. D., Prior H. et al. Safety pharmacology – a progressive approach // Fundament. Clin. Pharmacology.– 2002.– Vol. 16 (3).– P. 161–173.

Поступила 14.08.2013 г.

Вплив нового неопіоїдного анальгетика піродазолу на стан центральної гемодинаміки в щурів

О.Є. Ядловський, Т.А. Бухтіарова

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

У рамках досліджень з фармакології безпеки вивчено вплив нового неопіоїдного анальгетика піродазолу на показники гемодинаміки. Дослідження проведено на білих щурах. Піродазол вводили одноразово внутрішньом'язово в дозах до 1/20 ЛД₅₀, 1/4 ЛД₅₀, 1/2 ЛД₅₀ (відповідно 1,1; 5,5 і 11 мг/кг). При одноразовому внутрішньом'язовому введенні у зазначених дозах піродазол здатний спричинити характерні, дозозалежні зміни гемодинаміки, які виявляються починаючи з 30-ї хвилини після введення. У дозі 11 мг/кг виявлено достовірний гіпотензивний ефект піродазолу (до 51,66 %). Гіпотензивний ефект супроводжується компенсаторною тахікардією, а також зниженням хвилинного об'єму на 62,8 %, периферичного опору судин на 30,6 %. У дозі 1,1 мг/кг зміни показників гемодинаміки недостовірні, за винятком зниження загального периферичного опору судин на 30-й і 60-й хвилинах після введення.

Ключові слова: піродазол, анальгетик, частота скорочень серця, системний артеріальний тиск.

The effect of a new non-opioid analgesic pirodazol on hemodynamics of rats

O.Ye. Yadlovskiy, T.A. Bukhtiarova

Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The effect of a new non-opioid analgesic drug pirodazol upon hemodynamic parameters was studied as aspect of safety pharmacology. The study was conducted on white rats. Pirodazol was administered intramuscularly in doses of 1/20 LD₅₀, 1/4 LD₅₀, 1/2 LD₅₀ (1,1; 5,5 and 11 mg/kg respectively). Dose-related specific hemodynamic changes were elicited starting from the 30th min after single pirodazol injection administration. Maximal hypotensive effect (up to -51.66 %) was achieved at the dose of 11 mg/kg. The hypotensive effect was accompanied by compensatory tachycardia, decreased cardiac output (up to -62.8 %) and systemic vascular resistance (up to -30.6 %). At a dose of 1.1 mg/kg hemodynamic changes were not significant, apart from changes of total peripheral vascular resistance at 30 and 60 min after administration.

Key words: pirodazol, analgesic drug, heart rate, systemic blood pressure.