

## НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРОПОКСИНА В СРАВНЕНИИ С ПРОТИВОМИГРЕНЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Т. С. Ганьшина<sup>1</sup>

В опытах на кошках установлено, что тропоксин не обладает адрено- и холиноблокирующими свойствами, а также антигистаминной активностью. Сравнительное изучение антисеротониновых цереброваскулярных свойств тропоксина и известных противомигреновых препаратов показало, что тропоксин не только ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга на серотонин, но и извращает их, понижая тонус церебральных сосудов. Показано, что антисеротониновое действие оказывают также метисергид, дигидроэрготамин и ницерголин. В меньшей степени эти свойства выражены у толфенамовой кислоты, тогда как пропранолол угнетает реакции на серотонин лишь в 50 % случаев. Блокатор 5HT<sub>2</sub>-рецепторов — кетансерин существенно угнетает цереброваскулярные эффекты серотонина, тогда как трописетрон — антагонист 5HT<sub>3</sub>-рецепторов такой активностью не обладает.

**Ключевые слова:** тропоксин, метисергид, дигидроэрготамин, пропранолол, толфенамовая кислота, кетансерин, трописетрон

### ВВЕДЕНИЕ

Тропоксин — противомигреновое средство, разработанное в НИИ фармакологии РАМН. В опытах *in vitro* и *in vivo* выявлена его способность предупреждать развитие констрикторных реакций мозговых сосудов, вызванных серотонином. Показана аффинность тропоксина к 5HT<sub>2</sub>-рецепторам мозга крыс [3]. Полученные данные, а также низкая токсичность препарата явились основанием для его клинического изучения в качестве средства для лечения мигрени. В результате проведенных клинических испытаний установлена высокая эффективность тропоксина при профилактическом лечении больных с частыми и тяжелыми приступами мигрени [2].

Целью настоящей работы явилось изучение нейромедиаторных механизмов действия тропоксина, сравнение антисеротониновой активности тропоксина с препаратами, которые широко используются в клинической практике для лечения больных мигренью, а также с блокаторами 5HT<sub>2</sub> и 5HT<sub>3</sub> рецепторов.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 68 кошках массой 3–4 кг под общей анестезией (уретан 500 мг/кг, хлоралоза 50 мг/кг внутривенно) в условиях искусственной вентиляции легких. Мозговой кровоток регистрировали с помощью электромагнитных измерителей фирмы “Nihon-Koden” (Япония), РКЭ-2-БИ, ультразвукового флоуметра фирмы “Transonic Systems Inc.” (США). Использовали датчики с диаметром просвета 1; 1,5 или 2 мм, которые устанавливали на общей сонной артерии. При этом у животных перевязывали

все артерии, питающие кровью экстракраниальные ткани головы, а именно, каудальную и краниальную артерии, мышечные ветви, затылочную артерию, язычную артерию, наружную челюстную, большую ушную, поверхностную височную и зубную артерии. Параллельно с регистрацией мозгового кровотока в бедренной артерии регистрировали артериальное давление. Запись показателей производили на миннографе 81 фирмы “Elema-Schonander” (Швеция). Все исследуемые препараты вводили внутривенно.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

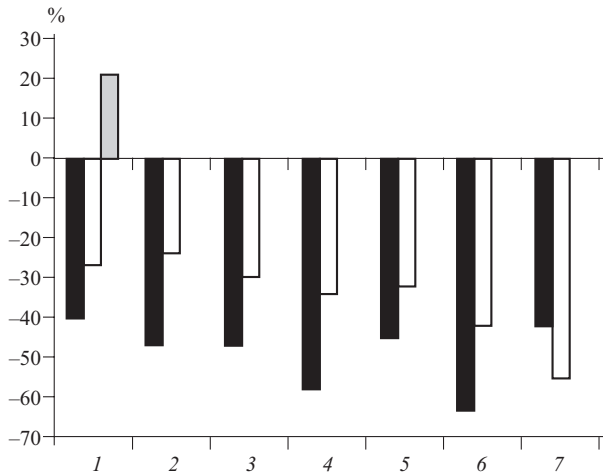
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тропоксин исследовали в дозе 10 мг/кг внутривенно, эффективность которой была установлена в предыдущих исследованиях [3]. Об адренергических процессах судили по изменению артериального давления, вызванного норадреналином. Оказалось, что до применения тропоксина норадреналин в дозе 0,1 мг/кг внутривенно вызывает повышение уровня артериального давления на 44 %, а на фоне действия препарата артериальное давление под влиянием норадреналина повышалось на 50 %.

Исследовали также влияние тропоксина на реакции артериального давления на ацетилхолин. Опыты показали, что препарат не оказывал существенного влияния на изменения уровня артериального давления на ацетилхолин (3 мкг/кг, внутривенно). Так, в контроле ацетилхолин понижал уровень артериального давления в среднем на  $65 \pm 1,6$  %, а после применения тропоксина изменения уровня артериального давления составили  $61 \pm 3,3$  %.

Изучение влияния тропоксина на вагусный рефлекс показало, что препарат уменьшает в среднем на  $38 \pm 5,8$  % изменения уровня артериального давления,

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии цереброваскулярных устройств (руководитель — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



Влияние противомигренозных препаратов на изменения мозгового кровотока, вызванные серотонином.

Темные столбики — изменения мозгового кровотока (в % к исходному уровню), вызванные серотонином в контроле. Светлые столбики — изменения мозгового кровотока (в % к исходному уровню), вызванные серотонином, введенным на фоне противомигренозных препаратов. 1 — тропоксин 10 мг/кг ( $p < 0,001$ ); 2 — метисергид 1 мг/кг ( $p < 0,002$ ); 3 — ницерголин 200 мкг/кг ( $p < 0,02$ ); 4 — пропранолол 1 мг/кг в 50 % случаев ( $p < 0,05$ ); 5 — толфенамовая кислота 5 мг/кг ( $p < 0,01$ ); 6 — кетансерин 1 мг/кг ( $p < 0,05$ ); 7 — трописетрон 2 мг/кг.

вызванные электрической стимуляцией центрального отрезка блуждающего нерва (20 В, 5 стим/с, 1 мс, в течение 10 с).

При исследовании антигистаминных свойств тропоксина было выявлено, что у контрольных животных гистамин (0,1 мг/кг, внутривенно) понижает уровень артериального давления в среднем на  $67 \pm 6,5$  %, а на фоне действия препарата уровень артериального давления под влиянием гистамина также снижается в среднем на  $57 \pm 2,8$  %. Разница статистически не значима.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что тропоксин не обладает периферическими адreno- и холиноблокирующими, антигистаминными свойствами. Вместе с тем тропоксин угнетает вагусный рефлекс и оказывает депримирующее влияние на центральные механизмы адренической регуляции сосудистого тонуса [3]. Учитывая то обстоятельство, что тропоксин не обладает адreno- и холиноблокирующими свойствами, можно полагать, что в основе обнаруженного нами депримирующего воздействия на центральные звенья вагусного и вазомоторного рефлексов лежит способность препарата влиять на серотониновые рецепторы. Действительно, тропоксин угнетает цереброваскулярные реакции и возбуждающие нейрональные ответы на серотонин, блокируя 5HT<sub>2</sub>-рецепторы [3, 8].

В соответствии с изложенным, а также на основании сведений о роли серотонинергических механизмов в патогенезе мигрени, представлялось важным провести сравнительное изучение антисеротониновых

цереброваскулярных эффектов тропоксина с применяемыми в неврологической практике препаратами — метисергидом, дигидроэрготамином, ницерголином, пропранололом и толфенамовой кислотой. Если серотонинергический компонент метисергида и дигидроэрготамин установлен, то вопрос о роли серотонина в противомигренозном эффекте ницерголина, пропранолола и толфенамовой кислоты остается открытым. В качестве препаратов сравнения избрали структурный аналог тропоксина антагонист 5HT<sub>3</sub> рецепторов — трописетрон и блокатор 5HT<sub>2</sub>-рецепторов — кетансерин.

Ранее мы установили, что тропоксин уменьшает снижение мозгового кровотока, вызванное серотонином (20 мкг/кг, внутривенно), в среднем на  $27 \pm 1,9$  % (контроль:  $40 \pm 2,0$  %). В ряде случаев серотонин на фоне действия тропоксина вызывал увеличение притока крови в мозг в среднем на  $21 \pm 4,8$  % (рисунок). В контроле серотонин вызывал понижение уровня артериального давления в среднем на  $23 \pm 4,3$  %. На фоне действия тропоксина отмечены разнонаправленные изменения уровня артериального давления. В большинстве опытов (5 из 9) серотонин повышал уровень артериального давления в среднем на  $23 \pm 4,9$  %, в некоторых экспериментах наблюдалось его понижение в среднем на  $16 \pm 2,5$  %, в двух случаях имели место двухфазные изменения уровня артериального давления [3].

При изучении антисеротониновых цереброваскулярных свойств метисергида установлено, что препарат существенно ослабляет констрикторную реакцию сосудов мозга на серотонин. Если в контроле серотонин (20 мкг/кг внутривенно) вызывал уменьшение мозгового кровотока на  $47 + 3,5$  %, то через 20 мин после введения метисергида (1 мг/кг, в вену) снижение притока крови в мозг составило  $25 \pm 4,5$  % ( $p < 0,002$ ) (см. рисунок). Полученные данные согласуются с наблюдениями [7, 9, 10], свидетельствующими о способности метисергида предупреждать развитие серотониновых спазмов мозговых сосудов и восстанавливать исходный уровень кровоснабжения мозга, нарушенный серотонином. Изменения уровня артериального давления при этом не отличались однородностью. В ряде опытов (5 из 9) серотонин на фоне действия метисергида вызывал понижение уровня артериального давления на  $22 \pm 4,4$  %, в остальных четырех экспериментах серотонин повышал уровень артериального давления на  $16 \pm 4,6$  %. В контроле серотонин вызывал понижение уровня артериального давления в среднем на  $21 \pm 3,2$  %.

Известно, что дигидроэрготамин наряду с альфа-адreno-блокирующей активностью обладает и антисеротониновыми свойствами. Эксперименты показали, что дигидроэрготамин (1 мг/кг внутривенно) предупреждал или существенно ослаблял развитие констрикторных реакций церебральных сосудов, вызванных серо-

тонином. Дигидроэрготамин также уменьшал или подавлял гипотензивный эффект серотонина.

Ницерголин является производным эрголина и также обладает альфа-адреноблокирующей активностью [4, 5, 6]. Поэтому представляло интерес изучить влияние ницерголина на констрикторные реакции мозговых сосудов, вызванные серотонином. Оказалось, что ницерголин при предварительном внутривенном введении в дозе 200 мкг/кг существенно ослаблял реакции мозговых сосудов на серотонин. Так, если серотонин до введения ницерголина понижал мозговой кровоток на  $47 \pm 2,9\%$  ( $n = 6$ ), то после ницерголина под влиянием серотонина мозговой кровоток понижался на  $30 \pm 5,2\%$  ( $n = 6$ ,  $p < 0,02$ ) (см. рисунок). У контрольных животных серотонин понижал уровень артериального давления на  $31 \pm 3,5\%$  ( $n = 12$ ), а на фоне действия ницерголина гипотензия составила  $22 \pm 2,9\%$  ( $n = 12$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, ницерголин обладает как антиадренергическими, так и антисеротониновыми свойствами по отношению к сосудам мозга.

Для профилактического лечения больных мигренью используется пропранолол. Поэтому представлялось важным выяснить, обладает ли он антисеротониновыми свойствами по отношению к сосудам мозга. Опыты показали, что серотонин (20 мкг/кг внутривенно) вызывал уменьшение объемной скорости мозгового кровотока у экспериментальных животных в среднем на  $57 \pm 5,5\%$ . На фоне пропранолола (1 мг/кг, внутривенно) серотонин вызывает уменьшение мозгового кровотока в среднем на  $48 \pm 7,1\%$ . Разница статистически не значима, однако, имеется тенденция к ослаблению цереброваскулярного эффекта серотонина в условиях предварительного введения пропранолола. При более детальном исследовании эффектов серотонина на фоне действия пропранолола оказалось, что в 50 % экспериментов (4 из 8) наблюдается существенное ослабление констрикторного действия серотонина под влиянием пропранолола. Так в контроле серотонин уменьшал мозговой кровоток на  $58 \pm 2,6\%$ , а на фоне действия пропранолола мозговой кровоток уменьшался в среднем на  $34 \pm 7,7\%$  ( $p < 0,05$ , см. рисунок). В других 4 опытах серотонин уменьшал приток крови в мозг у интактных животных в среднем на  $56 \pm 11,6\%$ , а на фоне пропранолола  $61 \pm 7,6\%$ . Пропранолол не оказывал влияния на изменения артериального давления, вызванные серотонином. Так, в контроле серотонин понижал уровень артериального давления в среднем на  $31 \pm 4,0\%$ , на фоне действия пропранолола гипотензия под влиянием серотонина составляла  $27 \pm 5,3\%$ . Таким образом, пропранолол обладает антисеротониновой цереброваскулярной активностью, которая проявляется лишь у 50 % животных, что свидетельствует об индивидуальной чувствительности животных к пропранололу.

Для купирования приступа мигрени используется также толфенамовая кислота, которая обладает проти-

вовоспалительным и анальгетическим свойствами, угнетая синтез простагландинов. Препарат исследовали в дозе 5 мг/кг внутривенно. Серотонин в данных экспериментах вызывал уменьшение мозгового кровотока в среднем на  $45 \pm 3,7\%$  ( $n = 7$ ), а на фоне действия толфенамовой кислоты мозговой кровоток под влиянием серотонина понижался в среднем на  $32 \pm 2,9\%$  ( $n = 7$ ,  $p < 0,02$ , см. рисунок). Серотонин в контроле понижал уровень артериального давления на  $31 \pm 3,9\%$  ( $n = 7$ ), а после введения толфенамовой кислоты это снижение составило  $25 \pm 5,1\%$ . Наблюдается статистически не значимое ослабление эффекта серотонина на артериальное давление.

В работе исследованы антисеротониновые цереброваскулярные свойства трописетрона. Препарат в дозе 2 мг/кг внутривенно не ослабляет реакции сосудов мозга на серотонин. Мы не обнаружили статистически значимых различий между изменениями мозгового кровотока, вызванным серотонином на фоне действия трописетрона, по сравнению с контролем (см. рисунок). Реакция артериального давления на серотонин также не претерпевала существенных изменений под влиянием трописетрона. Наблюдалась лишь тенденция к ослаблению этой реакции. Кетансерин является антагонистом  $5HT_2$  серотониновых рецепторов, которые, согласно данным литературы, расположены в стенке сосудов. Поэтому представляло интерес изучить влияние кетансерина на констрикторные реакции сосудов мозга, вызванные серотонином. Кетансерин вводили в дозе 1 мг/кг внутривенно. Серотонин, введенный на фоне кетансерина, в меньшей степени вызывает снижение мозгового кровотока ( $42 \pm 4,6\%$ ), чем в контроле ( $63 \pm 7,3\%$ ,  $p < 0,05$ , см. рисунок). Кетансерин ослабляет также эффект серотонина на артериальное давление. Так в контроле серотонин вызывает снижение артериального давления в среднем на  $33 \pm 3,8\%$  ( $n = 5$ ), а после кетансерина снижение артериального давления под влиянием серотонина составляло в среднем 19 % (3 опыта), в 2 опытах уровень артериального давления повышался на 12 %. Через 30 мин после введения кетансерина серотонин снижал мозговой кровоток на  $51 \pm 10,5\%$ , уровень артериального давления снижался в среднем на  $27 \pm 7,8\%$ . Эти данные приближаются к контрольным величинам.

Проведенное исследование позволило установить, что тропоксин не блокирует адрено- и холинорецепторы и не обладает антигистаминной активностью. Следовательно, основной мишенью действия тропоксина являются рецепторы серотонина. Сравнительное изучение антисеротониновых свойств противомигреневых препаратов показало, что по антисеротониновым цереброваскулярным свойствам тропоксин превосходит все препараты сравнения. Тропоксин не только ослабляет цереброваскулярные эффекты серотонина, но и в ряде опытов извращает его действие, что выражается в увеличении мозгового кровотока под влиянием

ем серотонина. Использование специфических антагонистов серотонина кетансерина и трописетрона подтвердило результаты наших исследований, свидетельствующих о том, что констрикторные реакции сосудов мозга на серотонин реализуются через 5HT<sub>2</sub>, а не 5HT<sub>3</sub>-рецепторы мозговых сосудов. Можно полагать, что блокада 5HT<sub>2</sub>-рецепторов играет основную роль в реализации противомигренового эффекта тропоксина. Об этом свидетельствуют также данные, полученные в работах [1, 2], указывающие на то, что тропоксин, как и метисергид, блокирует пропотевание <sup>131</sup>I-альбумина плазмы в твердую мозговую оболочку, вызванное агонистом 5HT<sub>2b/2c</sub>-рецепторов мета-хлорфенилпиперазином. Следует отметить, что тропоксин уменьшает возбудимость нейронов второго порядка тригеминоваскулярной системы и угнетает проведение краниоваскулярной боли на уровне ядра спинномозгового пути тройничного нерва. Реализация этого эффекта тропоксина, по-видимому, осуществляется через 5HT<sub>1</sub> пресинаптические ингибиторные гетерорецепторы стволовых нейронов тройничного комплекса [1], стимуляция которых, как известно, купирует приступ мигрени.

## ВЫВОДЫ

1. Тропоксин не обладает адreno-, холиноблокирующими и антигистаминными свойствами.
2. По выраженности антисеротониновой цереброваскулярной активности тропоксин превосходит метисергид, дигидроэрготамин, ницерголин, пропранолол и толфенамовую кислоту.

## NEUROMEDIATOR MECHANISM OF TROPOXIN ACTION IN COMPARISON TO OTHER ANTIMIGRAINE MEDICATIONS

T. S. Gan'shina

Laboratory of Pharmacology of Cerebrovascular Disorders, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The results of experiments on cats showed that troloxin produces no adreno- and cholinoblocking action and possesses no antihistamine properties. A comparative study of the antiserotonin cerebrovascular effect of troloxin and some other well-known antimigraine drugs showed that troloxin not only attenuates cerebrovascular constriction response to serotonin, but distorts these reactions so as to reduce the tone of cerebral vessels. An analogous antiserotonin activity was also observed for methysergide, dihydroergotamine, nicergoline, and (to a lower extent) tolfenamic acid, while propranolol inhibited serotonin reactions only in 50% of cases. The 5HT<sub>2</sub> receptor blocker ketanserin significantly reduces the cerebrovascular effects of serotonin, while the 5HT<sub>3</sub> receptor blocker tropisetron shows no such activity.

3. Способность кетансерина, но не трописетрона, угнетать цереброваскулярные реакции на серотонин подтверждает участие 5HT<sub>2</sub>-рецепторов в реализации указанных констрикторных реакций сосудов мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Амелин, В. Е. Иванов, Ю. Д. Игнатов, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 14 – 17 (1999).
2. А. В. Амелин, Ю. Д. Игнатов, А. А. Скоромец, *Мигрень (патогенез, клиника и лечение)*, Санкт-Петербургское медицинское издательство, (2001).
3. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, Т. С. Ганьшина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 28 – 31 (1998).
4. C. G. Caillard, J. C. Moudot, and L. J. Blachard, *J. Pharmacol. (Paris)*, **12**, 102 (1981).
5. A. M. Huchet, P. Mouille, V. Chelly, et al., *J. Cardiovas. Pharmacol.*, **3**, 677 – 691 (1981).
6. F. Huguet., K. Biziere., and G. Narcisse, *J. Pharmacol. (Paris)*, **11**, 257 – 267 (1980).
7. P. Karlsberg., H. W. Elliot, and J. E. Adams, *Neurology*, **13**, 772 – 778 (1963).
8. R. S. Mirzoyan, T. S. Ganshina, L. M. Kostochka, et al., *Abstracts 2nd European congress of Pharmacology, 307 July, Budapest, Hungary, Fundamental and Clinical Pharmacology*, 13, Suppl. 1, 279 sec, Elsevier (1999).
9. E. J. Mylecharane, J. Misbach, J. W. Duckworth, and J. W. Lance, *Eur. J. Pharmacol.*, **48**, 1 – 9 (1978).
10. K. M. A. Welch, P. J. Spira, L. Knowles, and J. W. Lance, *Neurology*, **24**, 450 – 457 (1974).

Поступила 01.06.02.