



УДК 615.214+615.46+547

© 2008

Т. Л. Карасева, Л. В. Попова, О. В. Онуфриенко, К. С. Андронати,
академик НАН України С. А. Андронати

Экспериментальное изучение развития толерантности к циназепаму

We have studied the development of tolerance to the hypnotic, sedative, and motor coordination activities of cinazepam under its durable administration for 14 and 30 days to mice. The durable cinazepam administration for 30 days in a dose of 0.4 mg/kg (ED_{50}) conserves the hypnotic activity, while the tolerance to the motor coordination and sedative effects is developed.

Известна возможность развития толерантности и зависимости к бенздиазепиновым препаратам при их длительном применении, хотя эти проявления значительно менее выражены по сравнению с эффектами мепробамата и барбитуратов. Привыкание развивается практически ко всем бенздиазепинам и зависит от используемой дозы, продолжительности введения, вида животных и др. Однако механизм толерантности к бенздиазепинам пока недостаточно ясен [1]. Некоторые исследователи предполагают, что механизм явлений толерантности к бенздиазепинам может быть обусловлен изменением их фармакокинетики и метаболизма при длительном введении, повышением адаптации клеток ЦНС к постоянному присутствию в организме анксиолитиков [2, 3].

Отмечается, что толерантность и зависимость развиваются в значительно меньшей степени к селективным агонистам бенздиазепиновым рецепторам 1-го типа (БД-Р 1) (алпидему, золпидему, квазепаму) и частичным агонистам БД-Р (бретазенил), чем к полным агонистам (лоразепам). С другой стороны, данные поведенческих и электрофизиологических экспериментов свидетельствуют в пользу концепции о постепенно развивающейся гипофункции ГАМК-системы мозга, что, как считают некоторые исследователи, является основой для проявления толерантности и зависимости к бенздиазепинам при их длительном введении [1, 2].

Экспериментальные исследования показали, что при длительном введении лоразепама, бромазепама [3], феназепама, гидазепама [4] и других бенздиазепинов имеет место толерантность по миорелаксантному и седативному действию и отсутствие толерантности по анксиолитическому эффекту [5, 6].

Существенным преимуществом циназепама (1) является диссоциация седативного и миорелаксирующего действия, так как в отличие от известных анксиолитиков, миорелаксант-

ный эффект циназепама развивается при использовании более высоких доз, чем седативные [7].



Показано, что циназепам сочетает мощный снотворный, седативный и анксиолитический эффекты. В дозе 1 мг/кг он оказывает существенное влияние на параметры сна крыс, причем особенностью снотворного действия препарата, в отличие от других снотворных из группы бензодиазепинов (феназепам, нитразепам, флунитразепам), является его способность увеличивать длительность не только медленноволнового, но и парадоксального сна при неизменном количестве его эпизодов, что делает снотворный эффект этого средства более физиологичным [7, 8].

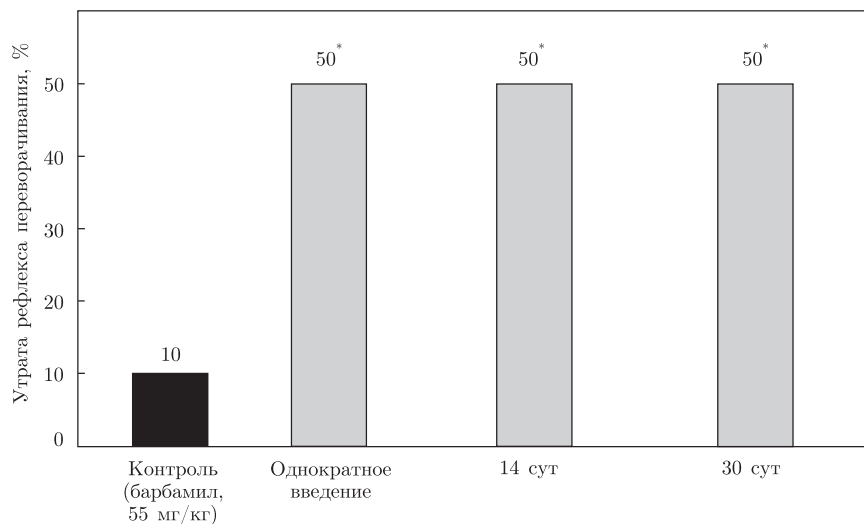
Цель нашего исследования состояла в изучении развития толерантности к циназепаму по снотворному действию и угнетению ориентировочных рефлексов (нарушение координации движений) после его длительного внутрибрюшинного введения: 14 и 30 сут.

Методы исследования. В исследовании использованы белые беспородные мыши-самцы массой 18–22 г. Циназепам в виде суспензии с Твин-80 вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 0,07 и 0,4 мг/кг один раз в сутки. Контрольным животным вводили суспензию с Твин-80. Животные были разделены на четыре группы: I — контроль (длительное введение суспензии с Твин-80); II — однократное введение циназепама; III и IV — длительное введение циназепама: соответственно 14 и 30 сут. Регистрацию эффектов вещества осуществляли через 30 мин после его введения. Для оценки снотворного действия использовали методики “потенцирования и пролонгирования снотворного действия барбитуратов”. Потенцирование снотворного действия циназепама оценивали по способности циназепама увеличивать число заснувших от барбитурата мышей. Гексенал в дозе, вызывающей сон у 5% мышей ($ЭД_5 = 50$ мг/кг), вводили внутрибрюшинно через 40 мин после внутрибрюшинной инъекции циназепама с последующей регистрацией числа заснувших мышей по критерию утраты ими рефлекса переворачивания. Устанавливали дозу $ЭД_{50}$, при которой у 50% животных угнетается рефлекс переворачивания [9].

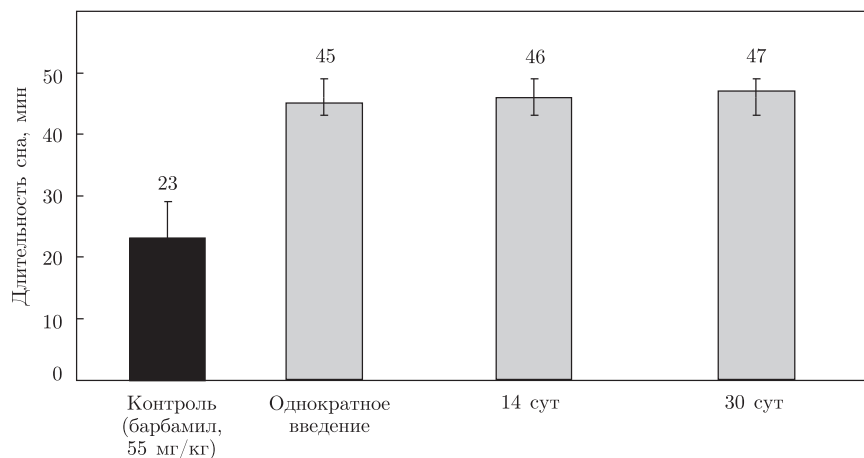
Пролонгирование снотворного действия оценивали по изменению времени засыпания, пробуждения и продолжительности сна, вызванного введением гексенала (50 мг/кг). Продолжительность сна у 50% животных вычисляли по разнице показателей времени засыпания (момент утраты рефлекса переворачивания) и времени пробуждения (восстановление рефлекса переворачивания). Гексенал вводили внутрибрюшинно через 15 мин после инъекции циназепама [10].

Нарушение координации движений изучали по тесту залезания на сетку [9]. Регистрировали количество мышей, поднявшихся в течение 5 мин по проволочной сетке, натянутой под углом 60° в верхний затемненный отсек камеры. В контрольной группе животных залезание достигало 100%.

Общую двигательную активность определяли по тесту открытого поля [10]. В течение 2,5 мин пребывания мышей в открытом поле регистрировали число вставания на задние



a



б

Рис. 1. Влияние циназепама в дозе 0,4 мг/кг ($ЭД_{50}$) при его однократном и хроническом введении (14 и 30 сут) на “потенцирование” (*a*) и “продолгование снотворного действия барбитуратов” (*б*) в исследованиях на мышах. * $P < 0,01$ — достоверность отличий по сравнению с контрольными данными

лапки (вертикальная двигательная активность), переходов с квадрата на квадрат (горизонтальная двигательная активность) и заглядывания в отверстия.

Результаты и их обсуждение. Как показано в предыдущих исследованиях [9], циназепам при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 0,4 мг/кг ($ЭД_{50}$) давал выраженный снотворный эффект по методикам потенцирования и пролонгирования снотворного действия барбитуратов, при этом количество животных, которые утратили рефлекс переворачивания, составлял 50%, а общая длительность гексеналового сна при введении циназепама составляла 45 мин (в контроле 23 мин) (рис. 1).

В группе животных, получавших в течение 14 и 30 сут циназепам в дозе 0,4 мг/кг, наблюдалось сохранение снотворного эффекта, и у 50% мышей отмечалось развитие бокового положения (см. рис. 1, *a*), а общая продолжительность сна увеличивалась в 2 раза по сравнению с контролем (см. рис. 1, *б*).

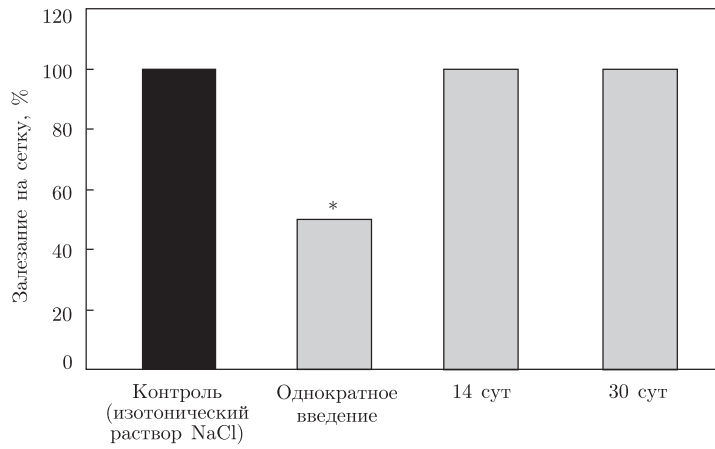


Рис. 2. Влияние циназепама в дозе 0,4 мг/кг при его однократном и хроническом введении (14 и 30 сут) на нарушение координации движений по тесту “залезания на сетку” в опытах на мышах. * $P < 0,05$ — достоверность отличий по сравнению с контрольными данными

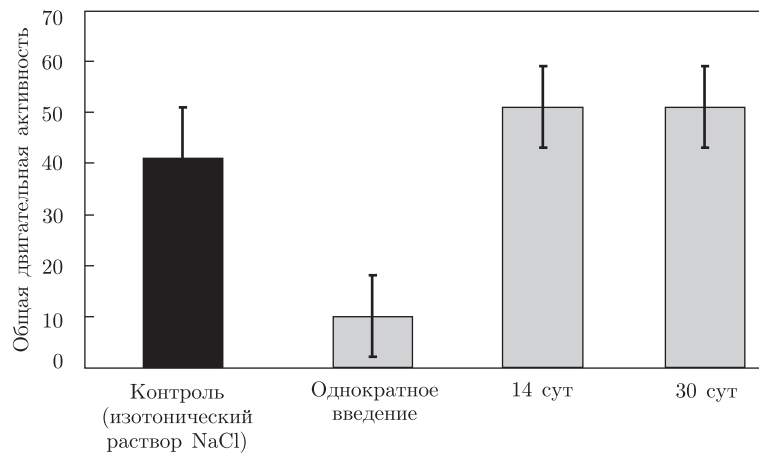


Рис. 3. Влияние циназепама в дозе 0,4 мг/кг при его однократном и хроническом введении (14 и 30 сут) на общую двигательную активность мышей по тесту “открытого поля” в сравнении с контрольными значениями

Как показали наши исследования, при длительном использовании циназепама снотворное действие препарата ($ЭД_{50}$ 0,4 мг/кг) сохраняется, развитие толерантности по этому эффекту отсутствует.

Циназепам в дозе $ЭД_{50}$ 0,4 мг/кг при однократном применении нарушал координацию движений у мышей в тесте “залезания на сетку” (рис. 2). Уже на 14-е сут введения регистрировалось полное исчезновение нарушения ориентировочных реакций у этих животных. Аналогичные эффекты наблюдались и на 30-е сут (см. рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при длительном введении циназепама имеет место развитие толерантности по нарушению координации движений у мышей.

При однократном введении циназепама в дозе 0,4 мг/кг наблюдается седативный эффект и снижение уровня общей двигательной активности в 4 раза по сравнению с контролем (рис. 3). На 14-е и 30-е сут введения регистрировалось ослабление и отсутствие седации у этих животных и отмечалась тенденция к усилению общей двигательной активности за счет вертикальных стоек и исследовательского поведения животных (см. рис. 3).

Таким образом, согласно результатам исследования, при длительном введении циназепама мышам на протяжении 14 и 30 сут сохраняется основное снотворное действие и развивается толерантность по нарушению координации движений и седативному действию.

1. Bergman J., France C.P., Holtzman S.D. et. al. Agonist efficacy, drug dependence, and medications development, preclinical evaluation of opioid, dopaminergic, and GABA_A-ergic ligands // Psychopharmacological. – 2000. – **153**. – P. 67–84.
2. Бойко І. А., Макан С. Ю., Смультський С. П., Андронаті С. А. Вплив одноразового і тривалого введення потенційного гіпнотіка циназепама на функціональну спряженість ГАМК_A-бенздіазепін-рецепторного комплексу // Фармацевт. журн. – 2005. – № 5. – С. 93–97.
3. Plaznik A. Pharmacology of tolerance to benzodiazepine receptor ligands // Pol. J. Pharmacol. – 1995. – **47**. – P. 489–499.
4. Гарибова Т. Л., Жердев В. П., Воронина Т. А. и др. Экспериментальное изучение фармакологических механизмов развития толерантности к гидазепаму // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1993. – **56**, № 6. – С. 48–50.
5. Bateson A. N. Tolerance and Withdrawal // Curr. Pharmacol. Des. – 2002. – **97**, No 5. – P. 2314–2319.
6. Андронаті С. А., Воронина Т. А., Головенко Н. Я. Гидазепам. – Киев: Наук. думка, 1992. – С. 63–75.
7. Пат. 19803 Україна, МПК⁷ C07D 243/14, А 61 К 31/55. Гемисукцинил-3-окси-7-бром-5-(о-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, що має снотворну, седативну і транквилізуючу активність / С. А. Андронаті, Л. Н. Якубовська, А. С. Яворський і др. – Опубл. 25.12.97, Бюл. № 6.
8. Годлевський Л. С., Карасьова Т. Л., Попова Л. В., Степаненко К. І., Андронаті С. А. Вплив циназепама на структуру циклу сну-не сну у щурів // Досягнення біології та медицини. – 2005. – № 2. – С. 22–26.
9. Воронина Т. А., Вишляев Ю. И., Неробкова Л. Н. и др. Характеристика фармакологических свойств феназепама // Феназепам. – Киев: Наук. думка, 1982. – С. 146–150.
10. Андронаті С. А., Карасева Т. Л., Попова Л. В. и др. ГАМК-ергические снотворные средства // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2004. – № 1(5). – С. 6–17.

Фізико-хімічний інститут
ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса

Поступило в редакцію 14.12.2007