ЕФЕКТИ НА НАТРИЕВ ВАЛПРОАТ ВЪРХУ ХИПЕРТЕРМИЧНАТА РЕАКЦИЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН СЕРОТОНИНОВ СИНДРОМ

Р. Николов

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София

EFFECTS OF SODIUM VALPROATE ON HYPERTHERMIC REACTION IN EXPERIMENTAL SEROTONIN SYNDROME

R. Nikolov

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Резюме:

Серотонинов синдром е възможно да се наблюдава като резултат от предозиране на серотонинергични лекарства или на взаимодействия при комбинирано прилагане на две или повече лекарства, повишаващи синаптичната концентрация на серотонин (5-хидрокситриптамин). Цел на настоящото изследване е установяване ефектите на натриев валпроат (300 mg/kg i.p.) върху хипертермичната реакция при експериментален серотонинов синдром у плъхове. Прилагането на 5-hydroxy-L-tryptophan и clorgyline предизвиква развитие на серотонинов синдром у плъхове. Телесната температура на животните се мониторира чрез ректални термисторни проби (TX-8), свързани към работещ с компютърна програма мултиканален апарат Iso-Thermex 16. Предварителното въвеждане на натриев валпроат намалява хипертермичната реакция при експериментален серотонинов синдром у плъхове.

Ключови думи: серотонин, натриев валпроат, серотонинов синдром, хипертермия, плъхове

Адрес за кореспонденция: *Доц. д-р Румен Николов, дм, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. "Здраве" № 2, 1431 София, тел. 02 91 72 621, e-mail: ru_nikolov@abv.bg*

Summary:

Serotonin syndrome is likely to be observed as a result of an overdose of serotoninergic drugs or interactions related to the combined administration of two or more drugs that increase the intrasynaptic concentration of serotonin (5-hydroxytryptamine). The aim of this study was to establish the effects of sodium valproate (300 mg/kg i.p.) on the hyperthermic response to experimental serotonin syndrome in rats. Administration of 5-hydroxy-L-tryptophan and clorgyline induced the serotonin syndrome in rats. The body temperature of the animals was measured with thermistor probes (TX-8) inserted rectally, and monitored on multichannel recorder Iso-Thermex 16. Pretreatment with sodium valproate decreased hyperthermic reaction in an experimental model of the serotonin syndrome.

Key words: serotonin, sodium valproate, serotonin syndrome, hyperthermia, rats

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Rumen Nikolov, MD, PhD, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University, 2 „Zdrave" St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 91 72 621, e-mail: ru_nikolov@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Серотониновият синдром представлява нежелана лекарствена реакция, която се развива поради повишаване на синаптичната концентрация на серотонин (serotonin или 5-hydroxytryptamine). Най-често серотонинов синдром се наблюдава при комбинирано прилагане на инхибитори на моноаминооксидаза (МАО) с триптофан, меперидин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs) и трициклични антидепресанти [20, 21]. Самостоятелното приложение на серотонинергични лекарства също може да предизвиква серотонинова токсичност, предимно в случаите на предозиране напр. на SSRIs [7] или трициклични антидепресанти [9].

Фармакологичните механизми, посредством които се предизвиква серотонинов синдром, могат да бъдат: 1) повишено образуване на 5-hydroxytryptamine (L-tryptophan); 2) увеличено освобождаване на серотонин в синаптичното пространство (амфетамини); 3) инхибиране на метаболизирането на серотонин (МАО инхибитори, Linezolid.); 4) инхибиране на серотониновия реъптейк (SSRIs – Citalopram, Fluvoxamine, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline; трициклични антидепресанти – Amitriptyline, Clomipramine, Doxepine; Venlafaxine; опиоиди – Meperidine, Fentanyl, Tramadol); 5) стимулиране на серотониновите рецептори (Buspirone; LSD; триптани – Sumatriptan, Naratriptan, Eletriptan).

Серотониновият синдром се характеризира с нарушения на психичния статус, хиперрефлексия, миоклонус, ажитация, тремор, тахикардия, диафореза, диария, нарушена кооординация и хипертермия [21]. Стимулирането на 5HT1A-рецепторите предизвиква развитието на основните признаци на серотониновия синдром [1]. Повишаването на телесната температура е свързано с активирането на 5HT2A-ергичните рецептори [6]. Хипертермията е признак за тежко протичане на серотониновия синдром и сигнификантна смъртност [15].

В терморегулаторните процеси участват редица медиаторни системи и техните невротрансмитери, като например серотонин, норадреналин, допамин, ацетилхолин, простагландини, гама-аминомаслена киселина (ГАМК), глутамат и β-ендорфин. Много лекарства, действащи върху ЦНС (напр. бензодиазепини, барбитурати, Z-лекарства, sodium valproate, vigabatrin, tiagabine и др.), осъществяват фармакологичните си ефекти посредством повишаване на ГАМК ергичната невротрансмисия. Фармакологичната активност на валпроевата киселина се изразява в потенциране на ГАМК ергичната невротрансмисия, блокиране на волтаж-зависимите натриеви канали и блокиране на Т-тип калциеви канали. Предполага се, че натриевият валпроат повишава мозъчната концентрация на ГАМК по следните механизми: инхибиране активността на ензима ГАМК трансаминаза [10] и намалено разграждане на ГАМК; стимулиране активността на ензима глутамат-декарбоксилаза [2] и увеличаване синтеза на ГАМК; инхибиторен ефект върху ГАМК транспортера GAT-1 [17].

При централно и системно приложение на натриев валпроат е установено доза-зависимо понижаване на телесната температура у плъхове [14, 22]. Суперфузията на sodium valproate предизвиква повишаване на температурната чувствителност (ТС) на топлочувствителните РО/АН неврони в хипоталамусни срези на плъхове, подобно на други хипотермични вещества [14].

Цел на настоящото изследване е установяване ефектите на натриев валпроат върху хипертермичната реакция при модел на серотонинов синдром у плъхове, предизвикан от интраперитонеално прилагане на 5-хидрокси-L-триптофан и клоргилин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Експериментални животни

Опитите се извършиха върху мъжки полово зрели плъхове порода Wistar с тегло 200-220 g. По време на изследванията животните бяха поставени при стандартизирани условия: свободен достъп до вода и храна, температура в помещението 22 ± 2° C, и цикъл на осветление 12 часа светло (08:00-20:00)/12 часа тъмно (20:00-08:00). Експериментите се проведоха в рамките на един годишен сезон и по едно и също време от денонощния цикъл (09:00-15:00 h). Експерименталните въздействия и манипулации бяха съобразени с международно възприетите етични норми за работа с опитни животни.

Експериментален серотонинов синдром

В проучването ние използвахме модел на серотонинов синдром у плъхове, предизвикан от комбинирано прилагане на прекурсора на серотонин 5-хидрокси-L-триптофан (100 mg/kg i.p.) и селективния инхибитор на МАО-А clorgyline (2 mg/kg i.p.) [15, 16].

Експериментални вещества

Веществата, използвани при моделирането на експериментален серотонинов синдром, са clorgyline (Sigma-Aldrich) и 5-hydroxy L-tryptophan (Sigma-Aldrich).

ГАМК ергичното вещество Sodium Valproate (Sigma-Aldrich) прилагахме в доза 300 mg/kg i.p. Натриевият валпроат беше въвеждан 10 min преди серотонинергичните вещества. В контролните групи животните бяха инжектирани с 0,9% натриев хлорид в доза 0,1 ml/kg i.p.

Мониториране на телесната температура

Експериментите бяха проведени при температура на околната среда 22 ± 1° C. Телесната температура на животните регистрирахме чрез използване на ректални термисторни проби (ТХ-8), свързани към работещ с компютърна програма мултиканален апарат Iso-Thermex 16 (Columbus Instruments, USA). След лубрикация с

вазелин термисторите се въвеждаха ректално на дълбочина 6 cm. Телесната температура на плъховете се регистрира преди приложението на серотонинергичните вещества и през 30 min след тяхното инжектиране.

Статистическа обработка на получените резултати

Получените резултати са представени като средни стойности ± S.E.M посредством методите на дисперсионния анализ (ANOVA) и графично със софтуер Microsoft Exel, 2003.

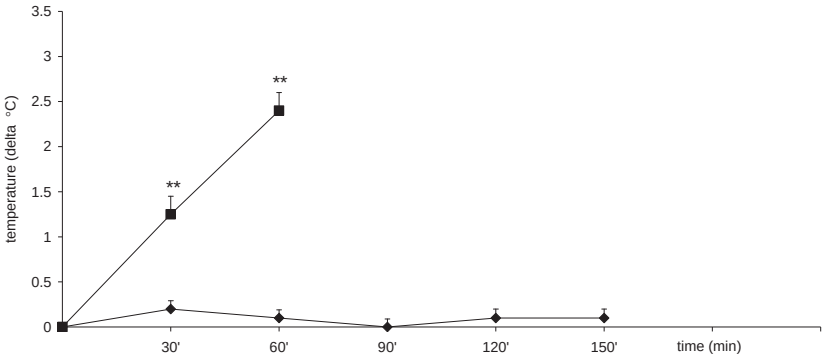
Резултати

1. Промяна в телесната температура на плъхове при модел на серотонинов синдром, предизвикан от прилагане на 5-хидрокси-L-триптофан и клоргилин

Прилагането на 5-хидрокси-L-триптофан (100 mg/kg i.p.) и клоргилин (2 mg/kg i.p.) предизвиква развитието на серотонинов синдром. Тремор се появява 10 мин след инжектирането, хипертермичната реакция се развива на 30-ата мин, като максималната стойност се наблюдава на 60-ата минута след инжектирането на веществата. Всички животни в тази група умряха между 60 и 90 мин след инжектирането на веществата.

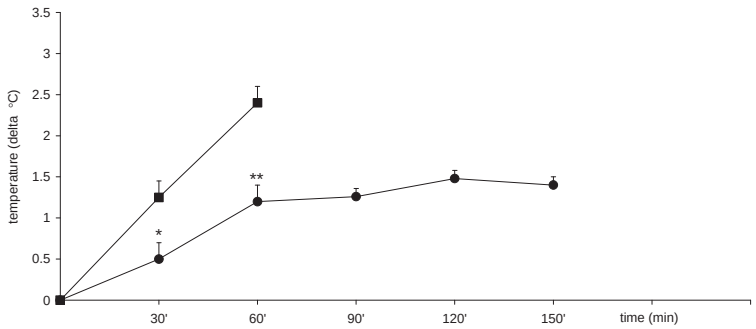
2. Ефекти на натриев валпроат върху хипертермичната реакция при експериментален модел на серотонинов синдром

Прилагането на натриев валпроат в доза 300 mg/kg i.p. на плъховете с модел на серотонинов синдром (5-хидрокси-L-триптофан + клоргилин) намалява хипертермичната реакция на 30-ата и 60-ата мин в сравнение с групата с модел на серотонинов синдром (5-хидрокси-L-триптофан + клоргилин), при която преди инжектирането на серотонинергичните вещества беше въведен физиологичен разтвор.



Фиг. 1. Промяна на телесната температура при модел на серотонинов синдром

Средна промяна на телесната температура на плъхове (temperature delta °C) след прилагане на ■ 5-hydroxy L-tryptophan 100 mg/kg i.p. + Clorgyline 2 mg/kg i.p. и ◆ 0,9% NaCl (контрола). Статистическа значимост в сравнение с NaCl: **P < 0.01



Фиг. 2. Ефекти на натриев валпроат върху хипертермичната реакция при модел на серотонинов синдром

Средна промяна на телесната температура на плъхове (temperature delta °C) след прилагане на ■ 0,9% NaCl + 5-hydroxy L-tryptophan 100 mg/kg i.p. + Clorgyline 2 mg/kg i.p. и ● Sodium Valproate 300 mg/kg i.p. + 5-hydroxy L-tryptophan 100 mg/kg i.p. + Clorgyline 2 mg/kg i.p. Статистическа значимост: в сравнение с 0,9% NaCl + 5-hydroxy L-tryptophan 100 mg/kg i.p. + Clorgyline 2 mg/kg i.p.: *P < 0.05, **P < 0.01

Обсъждане

Резултатите от това проучване показват, че натриевият валпроат намалява хипертермичната реакция при модел на серотонинов синдром у плъхове, предизвикан от прилагането на 5-хидрокси-L-триптофан + клоргилин. Sleight et al. [19] предполагат, че при приложение на МАО инхибитор и L-триптофан се наблюдават развитието на серотонинов синдром и високи нива на 5-НТ в хипоталамуса. Хипертермията при серотонинов синдром е свързана с активирането на 5-HT_{2A} ергичните рецептори [5, 11, 16]. Стимулирането на 5-HT_2 ергичните рецептори настъпва след окупиране на 5-HT_{1A} рецепторите [8]. Върху експериментални модели на СС е установено, че развитието на хипертермичната реакция се блокира при предварително приложение на 5-HT_2 рецепторни антагонисти [16].

Експериментални изследвания подкрепят хипотезата за участието на медиатора серотонин в ГАМК индуцираната хипотермия [13, 18]. Пресинаптично локализираните $GABA_B$ рецептори повлияват освобождаването на норадреналин, допамин и 5-хидрокси-триптамин [4]. Установена е експресия предимно на $GABA_{B(1)}$ рецептори в повечето от серотонин-ергичните и катехоламин-ергичните неврони в ядрата на мозъчния ствол, които участват в регулацията на автономните функции [3]. Взаимодействията между GABA ергичната и серотонин-ергичната система се осъществяват посредством пресинаптично хетерорецепторно $GABA_B$ инхибиране на освобождаването на 5-НТ или посредством G-протеин-куплирано взаимодействие между 5-HT_{1A} и $GABA_B$ ергичните рецептори [12].

Ефектите на натриев валпроат върху хипертермията, свързана със серотонинов синдром, са обусловени от серотонинергични механизми в хипотермичната реакция, предизвикана от ГАМК ергични вещества, както и с взаимодействие между медиаторите, участващи в процесите на терморегулация.

Библиография

1. Birmes, P. et al. Serotonin syndrome: A brief review. – CMAJ, 168, 2003, № 11, 1439-1442.
2. Bolanos, J. P. et J. M. Medina. Evidence of stimulation of the gamma-aminobutyric acid shunt by valproate and E-delta 2 valproate in neonatal rat brain. – Mol. Pharmacol., 43, 1993, 487-490.
3. Burman, K. J. et al. $GABA_B$ receptor subunits, R1 and R2, in brainstem catecholamine and serotonin neurons. – Brain Res., 970, 2003, 35-46.
4. Clark, W. G. et J. M. Lipton. Changes in body temperature after administration of aminoacids, peptides, dopamine, neuroleptics and related agents. II. – Neurosci. Biobehav. Rev., 9, 1985, 299-371.
5. Gillman, P. K. A review of serotonin toxicity data: implication for the mechanism of antidepressant drug action. – Biol. Psychiatry, 59, 2006, 1046-1051.
6. Gudelsky, G. A., J. I. Koenig et H. Y. Meltzer. Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat: evidence for opposing roles of 5-HT_2 and 5-HT_{1A} receptors. – Neuropharmacology, 25, 1986, 1307-1313.
7. Isbister, G. K. et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. – J. Toxicol. Clin. Toxicol., 42, 2004, 277-285.
8. Isbister, G. K. et N. A. Buckley. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. – Clin. Neuropharmacol., 28, 2005, № 5, 205-214.
9. Lejoyeux, M., F. Rouillon et J. Ades. Prospective evaluation of serotonin syndrome in depressed patients treated with clomipramine. – Acta Psychiatr. Scand., 88, 1993, 369-371.
10. Löscher, W. Comparative study of the inhibition of GABA aminotransferase by different anticonvulsant drugs. – Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 243, 1980, 48-55.
11. Mazzola-Pomietto, P. et al. Evidence that 1-(2,5-dimethyoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane (DOI)-induced hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT2A receptor. – Psychopharmacology, 117, 1995, 193-199.
12. Mannoury la Cour, C. et al. GABA(B) receptors in 5-HT transporter- and 5-HT_{1A} receptor-knock-out mice: further evidence of a transduction pathway shared with 5-HT_{1A} receptors. – J. Neurochem., 89, 2004, 886-896.
13. Minano, F. J., M. Sancibrian et J. S. Serrano. Hypothermic effect of GABA in conscious rats: its modification by monoergic blocking drugs. – Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., 9, 1987, № 4, 225-231.
14. Nikolov, R. et K. Yakimova. Effects of GABA-acting drugs diazepam and sodium valproate on thermoregulation in rats. – J. Therm. Biol., 33, 2008, № 8, 459-463.
15. Nisijima, K., T. Yoshino et T. Ishiguro. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome. – Psychopharmacology, 150, 2000, 9-14.
16. Nisijima, K. et al. Potent serotonin (5-HT)2A receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. – Brain Rest., 890, 2001, № 1, 23-31.
17. Porter, R. J. et B. S. Meldrum. Antiseizure drugs. – In: Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor (Eds.). New York, McGraw Hill, 2010, 403-427.
18. Serrano, J. S., F. J. Minano et M. Sancibrian. GABA-induced hypothermia in rats: involvement of serotoninergic and cholinergic mechanisms. – Gen. Pharmacol., 17, 1986, № 3, 327-332.
19. Sleight, A. J. et al. Relationship between extracellular 5-hydroxytryptamine and behaviour following monoamine oxidase inhibition and L-tryptophan. – Br. J. Pharmacol., 93, 1988, 303-310.
20. Sporer, K. A. The serotonin syndrome: implicated drugs, pathophysiology and management. – Drug Saf., 13, 1995, 454-460.
21. Sternbach, H. The serotonin syndrome. – Am. J. Psychiatry, 148, 1991, 705-713.
22. Swaider, M. J. et al. Is a hypothermic effect of LY300164, valproate, and phenobarbital evident in mice. – Rocz. Akad. Med. Bialymst., 49, 2004, 270-274.

Постъпила за печат на 17 януари 2014 г.