ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЫ БАКЛОФЕНА НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ

О.Л.Романова[1,2], М.Л.Благонравов[1], В.И.Торшин[1], П.Г.Джуваляков[2], А.В.Ершов[3,4], М.А.Кислов[4], А.М.Магулаев[4]

[1]Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН, Москва, РФ; [2]ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского НИИ морфологии человека им. акад. А.П.Авцына, Москва, РФ; [3]ФГБУ Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ; [4]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РФ

В работе изучали влияние токсической дозы миорелаксанта баклофена на параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем у взрослых самцов крыс Вистар (*n*=20). Определяли систолическое и диастолическое АД, ЧСС и частоту дыхательных движений, а также гистологические изменения в лёгких через 3, 4, 5 и 24 ч после введения препарата. Баклофен вводили перорально в сублетальной токсической дозе 85 мг/кг под наркозом. Сердечную деятельность анализировали с помощью системы мониторинга физиологических показателей RSM с программным обеспечением MouseMonitorS (Indus Instruments). Гистологическое исследование проводили методом световой микроскопии. Под воздействием баклофена статистически значимо снизилась частота дыхательных сокращений, увеличились ЧСС и АД. Гистологическое исследование лёгких показало появление комплекса общепатологических процессов, таких как расстройство местного кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, сладж), утолщение межальвеолярных перегородок за счёт отёка, инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. Полученные данные могут быть использованы для оценки времени, прошедшего с момента введения баклофена.

Ключевые слова: *баклофен; сердечно-сосудистая система; дыхательная система; лёгкие*

Баклофен ("Баклосан", "Лиорезал") — это миорелаксант, производное ГАМК. По химической структуре его молекулы не имеют сходства с другими мышечными релаксантами, — в отличие от них баклофен не оказывает влияния на механизмы нейромышечной передачи. Данный препарат активирует $ГАМК_B$-рецепторы, за счёт чего уменьшается интенсивность высвобождения возбуждающих аминокислот — глутамата и аспартата, от действия которых зависит возникновение спазма [1-3].

Баклофен доступен в пероральной и интратекальной форме (для подоболочечного введения) и достаточно широко применяется в клинической практике [2,3]. Показаниями к его применению являются повреждение головного и спинного мозга, в том числе травматического характера, склероз с выраженной мышечной спастичностью, острые нарушения мозгового кровообращения, менингит. В ряде исследований показана эффективность баклофена у пациентов с алкоголизмом [4,5] и в случае ДЦП [6,7].

Адрес для корреспонденции: olgpharm@yandex.ru. Романова О.Л.
DOI 10.47056/0365-9615-2023-175-6-734-738

После перорального введения баклофен почти полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность препарата составляет 70-80%. Эффект начинается приблизительно через 30-45 мин после перорального введения. Пиковая концентрация баклофена в плазме (0.3-0.6 мкг/мл) достигается примерно за 3 ч, а его основного метаболита, образующегося в ходе дезаминирования и окисления (β-[р-хлорфенил])-γ-гидроксимасляной кислоты), -<0.2 мкг/мл — за 4-5 ч [1,2].

При применении баклофена в терапевтических дозах возможно развитие побочных эффектов, таких как тошнота, сонливость, спутанность сознания, нарушение походки, головокружение, астения, сухость во рту. Также возможны возникновение галлюцинаций, дизурия, энурез, снижение судорожного порога, судороги, мидриаз. В высоких дозах баклофен приводит к развитию острого отравления со следующими симптомами: головокружение, нарушение аккомодации, мышечная гипотония и клонические судороги [8-10], гипорефлексия, арефлексия, тревожность [8,9], снижение температуры тела, галлюцинации, потеря сознания, кома [10]. Со стороны ЖКТ отмечается гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, повышение уровней ЛДГ, АлАТ и АсАТ [9]. Отмечаются также изменения функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем [8,9], однако данный вопрос требует более детального исследования.

Специфического антидота при острых отравлениях баклофеном нет; рекомендована симптоматическая и поддерживающая терапия (поддержание сердечно-сосудистой деятельности), ИВЛ [1,2,11,12].

Цель работы — в эксперименте на животных оценить изменения показателей сердечно-сосудистой (систолическое и диастолическое АД, ЧСС) и дыхательной систем (частота дыхательных движений (ЧДД) и гистологические изменения в лёгких).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В предварительном эксперименте определяли оптимальную дозу баклофена. Для этого крысам, разделённым на группы по 5 особей, через ротожелудочный зонд вводили препарат в дозах 125, 115, 105 и 85 мг/кг. В группе, получавшей баклофен в дозе 85 мг/кг, все животные оставались живы. В связи с этим в основном эксперименте баклофен вводили в сублетальной токсической дозе — 85 мг/кг.

Эксперимент выполнен на 20-недельных самцах крыс Вистар (n=20) массой 200-215 г в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (протокол № 1/21/4 от 17.03.2021 г.).

Животных разделяли на контрольную (1-я; интактные животные) и опытные (2-4-я; введение баклофена под общим наркозом через ротожелудочный зонд) группы. Из эксперимента животных опытных групп выводили через 3, 4.5 и 24 ч. В каждой группе было по 5 крыс.

Параметры функциональной активности сердечно-сосудистой системы изучали при помощи системы мониторинга физиологических показателей RSM с программным обеспечением MouseMonitor S (Indus Instruments). АД измеряли в хвостовой артерии методом неинвазивной манжеточной тонометрии животных. Оценивали следующие показатели: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и ЧСС.

После получения физиологических показателей через указанные промежутки времени животных выводили из эксперимента путём передозировки наркоза. Лёгкие крыс фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые наносили на предметные стёкла и окрашивали стандартно гематоксилином и эозином. Затем препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры WAT 221S (Watec) при увеличении 400. Выявляли следующие признаки: расстройство кровообращения (полнокровие капилляров и венул, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, кровоизлияния в альвеолы, появление сладжа), наличие ателектазов и дистелектазов, эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов на территории межальвеолярных перегородок), слущивание эпителия в просвет бронхов.

Результаты исследования обрабатывали в программах Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Достоверность отличий оценивали с использованием U критерия Манна—Уитни при $p \leq 0.01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение балкофена опытным крысам привело к статистически значимому снижению ЧДД по сравнению с интактными животными и с преды-

дущими временными точками (таблица). При этом ЧСС, наоборот, статистически значимо увеличилась по сравнению как с контролем, так и с предыдущими сроками в опытных группах. Данный эффект может объясняться компенсаторной реакцией на гипоксию, возникающую в результате снижения ЧДД.

Введение баклофена статистически значимо повысило САД по сравнению с интактными крысами уже через 3 ч, при этом через 4.5 ч этот показатель был ещё выше, чем в предыдущий срок исследования, а через 24 ч достиг самых высоких значений (таблица). ДАД через 4.5 ч было статистически значимо выше, чем через 3 ч, а через 24 ч — выше, чем в предыдущие временные точки (таблица).

Таким образом, через 3-24 ч после введения баклофена отмечено статистически значимое увеличение САД и ЧСС и снижение ЧДД.

После выведения животных из эксперимента исследовали морфологическое состояние ткани лёгких. В контрольной группе расстройств кровообращения не наблюдали. Признаки эмфиземы отсутствовали. Отмечали появление единичных ателектазов, расположенных преимущественно субплеврально, что, вероятно, обусловлено действием наркоза перед введением препарата. Альвеолы были расправлены, воздушны, просветы бронхов свободны.

Через 3 ч после введения баклофена наблюдали полнокровие капилляров, венул, кровоизлияния в межальволярные перегородки, дистелектазы (рисунок, *а*) а также признаки эмфиземы. В участках эмфиземы отмечали истончение межальвеолярных перегородок. Через 4.5 ч после введения баклофена наблюдали полнокровие капилляров и венул, периваскулярный отёк (рисунок, *б*). Отмечалось появление сладжа, кровоизлияния в альвеолы и межальвеолярные перегородки и утолщение последних (рисунок, *в*), увеличение числа сегментоядерных лейкоцитов на их территории; наблюдали наличие эмфиземы.

Через 24 ч после введения баклофена наблюдали резко выраженное полнокровие капилляров, венул и артериол, сладж, а также кровоизлияния в межальвеолярные перегородки и альвеолы (рисунок, *г*). Отмечали утолщение межальвеолярных перегородок за счёт отёка, увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов в области межальвеолярных перегородок. Также было характерно появление эмфиземы. В участках эмфиземы отмечали истончение межальвеолярных перегородок.

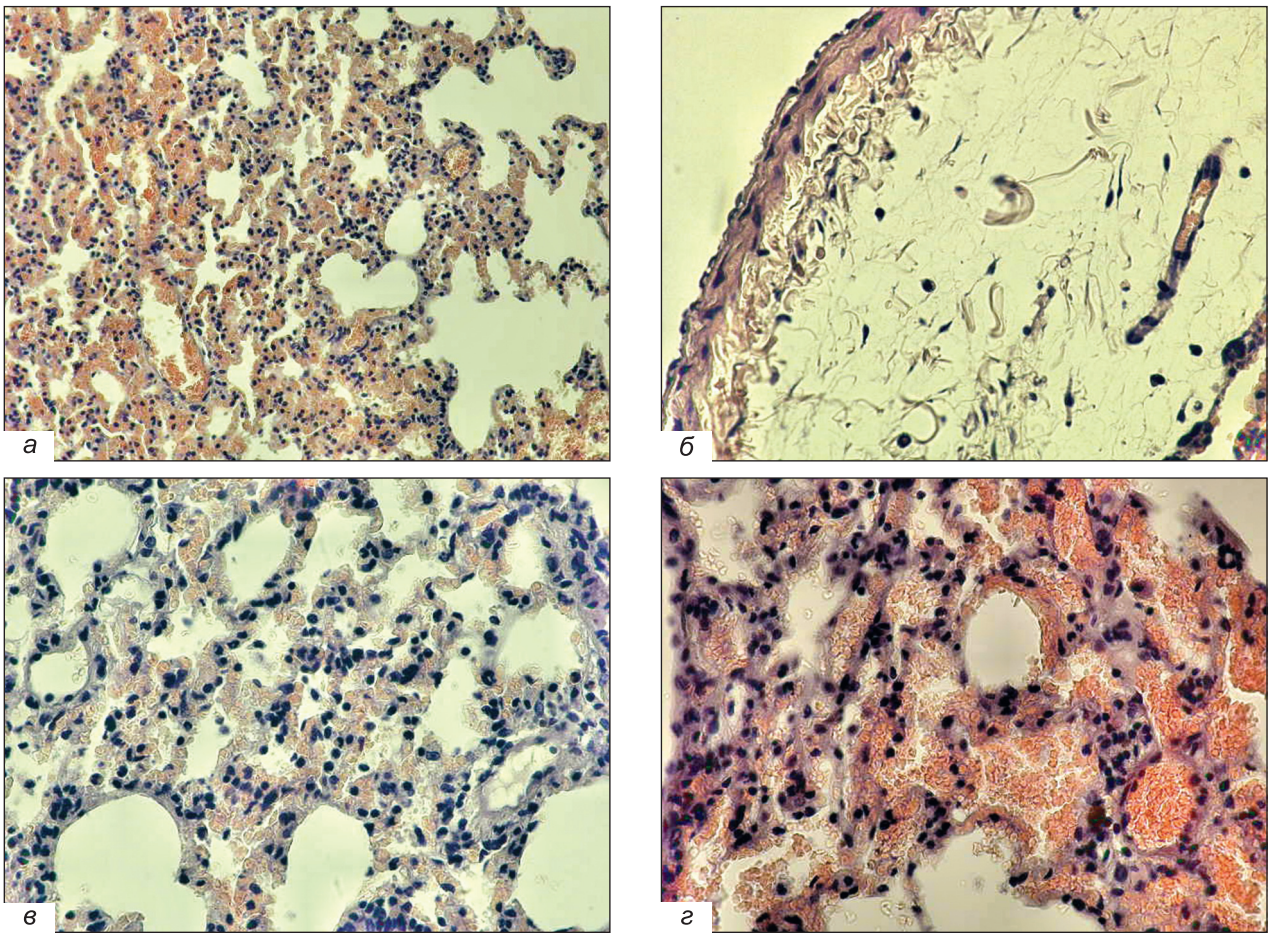
По данным литературы, баклофен не оказывает прямого токсического воздействия на бронхи и лёгкие [1,2]. Данный препарат усиливает пресинаптическую блокаду нервных импульсов, источником которых являются нейроны спинного мозга, что приводит к угнетению их передачи. В результате уменьшается напряжение мышц, в том числе и межрёберных (Chapman R.W., *et al.*, 1993), а их чрезмерное расслабление, в свою очередь, может приводить к затруднению дыхания и развитию гипоксии [13]. Особого внимания заслуживают эффекты от стимуляции $ГАМК_A$-рецепторов, агонисты которых вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол, что может сопровождаться спазмом и затруднением дыхания [14]. Баклофен является селективным агонистом $ГАМК_B$-рецепторов, но при применении в достаточно высоких дозах он вызывает стимуляцию и $ГАМК_A$-рецепторов. Подобный эффект мы наблюдали во всех опытных группах. В лёгких опытных животных групп, получавших баклофен, отмечалась эмфизема. Кроме того, было показано, что сосудисто-тканевая проницаемость увеличивается при стимуляции $ГАМК_A$-рецепторов [14,15], что также подтверждается результатами наших экспериментов. Утолщение межальвеолярных перегородок за счёт отёка наблюдалось во всех экспериментальных группах.

При исследовании гистологических препаратов лёгких животных, получавших баклофен, отмечали появление комплекса общепатологических процессов: расстройство местного кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, сладж), утолщение межальвеолярных перегородок за счёт отёка, инфильтрация

Показатели АД, ЧСС, ЧДД у самцов крыс Вистар после введения баклофена (Me (LQ; HQ))

Показатель	Контроль	Время после введения баклофена		
		3 ч	4.5 ч	24 ч
САД, мм рт. ст.	107 (105; 108)	119 (112; 122)*	123 (122; 125)*+	130 (128; 130)*+o
ДАД, мм рт. ст.	64 (62; 65)	58 (57; 58)*	59 (58; 60)*+	70 (67; 75)*+o
ЧСС, уд/мин	388 (356; 392)	403 (400; 405)*	495 (490; 500)*+	500 (492; 505)*+
ЧДД, уд/мин	89 (88; 90)	68 (65; 70)*	64 (62; 65)*+	55 (54; 60)*+o

Примечание. *p≤0.01 по сравнению *с контролем, +с 3 ч, oс 4.5 ч после введения баклофена.*



Лёгкое крысы через 3.5, 4 и 24 ч после введения 85 мг/кг баклофена. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×400.
а) дистелектазы, 3 ч после введения баклофена; *б*) периваскулярный отёк, 4.5 ч после введения баклофена; *в*) утолщение межальвеолярных перегородок за счёт отёка, 4.5 ч после введения баклофена; *г*) кровоизлияния в альвеолы, 24 ч после введения баклофена.

межальвеолярных перегородок лейкоцитами. Указанные признаки были максимально выражены через 24 ч после введения препарата. Понимание процессов, происходящих в организме при введении баклофена, позволит наиболее эффективно оказывать помощь пострадавшим от отравления им. Оценка гистологических изменений в лёгких после введения баклофена в совокупности с результатами химического исследования позволит, в частности, оценивать время, прошедшее после введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Baclofen* Monograph for Professionals // Drugs.com : [сайт]. URL: https://www.drugs.com/monograph/baclofen.html (дата обращения 06.04.2023).
2. *Baclofen* // Martindale: The Complete Drug Reference. London, 2009. P. 1888.
3. *Australian Product Information Clofen* // TGA eBusiness Services : [сайт]. URL: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI? OpenForm&t=pi&q=clofen (дата обращения 08.06.2023).
4. *Reynaud M., Aubin H.J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M.* A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study // Alcohol Alcohol. 2017. Vol. 52, N 4. P. 439-446. doi: 10.1093/alcalc/agx030
5. *Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A.* High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial // Eur. Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 25, N 8. P. 1167-1177. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
6. *McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S.*

Pharmacogenomic Variability of Oral Baclofen Clearance and Clinical Response in Children With Cerebral Palsy // PM R. 2018. Vol. 10, N 3. P. 235-243. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441
7. *Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P*. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2016. Vol. 97, N 4. P. 604-618. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.417
8. *Beraha E., Bodewits P., van den Brink W., Wiers R*. Speaking fluently with baclofen? // BMJ Case Rep. 2017. Vol. 2017. ID bcr2016218714. doi: 10.1136/bcr-2016-218714
9. *Charifou Y., Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D*. Baclofen intoxication cases in an intensive care unit // Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2016. Vol. 35, N 2. P. 169-170. doi: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
10. *Katyal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S*. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus // Neurol. Clin. Pract. 2019. Vol. 9, N 6. P. 516-518. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000686
11. *de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K., Vinkers C.H*. Aggression and restlessness following baclofen overdose: the narrow line between intoxication and withdrawal symptoms // Ned. Tijdschr Geneeskd. 2016. Vol. 160. ID A9604
12. *Wolf M.E., Mosnaim A.D*. Baclofen-Induced Manic Symptoms: Case Report and Systematic Review // Psychosomatics. 2017. Vol. 58, N 1. P. 94. doi: 10.1016/j.psym.2016.08.004
13. *Шелудько Е.Г., Наумов Д.Е*. ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2020. Вып. 76. С. 97-106. doi: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106
14. *Mizuta K., Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri R.A. Jr, Yang J., Emala C.W. Sr*. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008. Vol. 294, N 6. P. L1206-L1216. doi: 10.1152/ajplung.00287.2007
15. *Denora N., Laquintana V., Lopedota A., Serra M., Dazzi L., Biggio G., Pal D., Mitra A.K., Latrofa A., Trapani G., Liso G*. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenyl-imidazopyridine moiety // Pharm. Res. 2007. Vol. 24, N 7. P. 1309-1324. doi: 10.1007/s11095-007-9255-y

Получено 06.04.23