

Вероятен клетъчен механизъм на арипипразол-индуцирани ефекти върху моторната дейност на гастроинтестиналния тракт

Н. Присадова¹, И. Стефанова¹, М. Тополов²,
А. Кръстев¹, Д. Гетова²

¹Катедра по медицинска физика и биофизика,
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – Пловдив

²Катедра по фармакология и лекарствена токсикология,
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – Пловдив

1 Въведение

Aripiprazole е трето поколение атипично антипсихотично лекарство средство със сложен фармакодинамичен профил и механизъм на действие, различен от този на други подобни лекарства [1], например clozapine, olanzapine и др. [3]. Според литературни данни aripiprazole проявява частичен агонизъм към допаминови D₂ и серотонинови 5-HT₁ рецептори [5]. Подобно на други атипични антипсихотици изследваното лекарство показва антагонизъм към 5-HT₂ рецептор и умерен афинитет за хистаминови, α адренергични и D₄-допаминови рецептори.

Арипипразол има широк спектър от клинични индикации [2] с доказана ефикасност и поносимост при различни психиатрични заболявания.

Първоначално лекарственото средство е било разработено и одобрено за лечение на шизофрения, а през 2004 арипипразол е получил одобрение за лечение на биполарно разстройство като допълнителна терапия или монотерапия.

В някои случаи се проявяват неблагоприятни странични ефекти [4], които в частност за стомашно чревният тракт (СЧТ) най-често се изразяват в диспепсия, повръщане, както и констипация. Явно лекарството повлиява негативно тонуса, перисталтиката и моторната дейност на органите на СЧТ.

Последното е предпоставка за провеждане на настоящото изследване, чиято цел е да осветли възможни механизми на арипипразол-индуцираното влияние върху гладкомускулна (ГМ) тъкан, която в голяма степен определя поведението на тракта.

2 Материали и методи

Регистрацията на механичната активност бе осъществена по изометричен метод. Циркулярни гладкомускулните препарати от стомах на плъх се фиксираха неподвижно в единия си край за стъклен държател, а в другия – чрез хирургически конец се свързваха с тензодатчици Swema (Stockholm, Sweden).

Кребсовият разтвор миещ ГМ препарати бе аериран с газова смес от 95% O₂ и CO₂ при = 37°C. Установеният след 60 минутна адаптация ниво на тонуса на препаратите, при вече стабилизирана спонтанна активност, бе приета за изходен тонус. През този период няколкократно се сменяше Кребсовия разтвор. Спонтанната механична активност и лекарство-причинените отговори бяха регистрирани чрез усилвателно стъпало “Microtechna” (Чехия) и записани с рекордер “Linseis” (Германия).

3 Лекарства, разтвори и химикали

В хода на експериментите бяха използвани следните лекарствени средства и химикали: Acetylcholine; Aripiprazole; SQ 2235; Famotidine; Chloropyramine.

Разтворът на Кребс бе със следното съдържание (mM): NaCl 120; KCl 5.9; CaCl₂ 2.5; MgCl₂ 1.2; NaH₂PO₄ 1.2; NaHCO₃ 15.4 и глюкоза 11.5 (Merck).

Всички субстанции за Кребсовия разтвор са произведени в Merck (Darmstadt, Germany).

4 Статистическа обработка

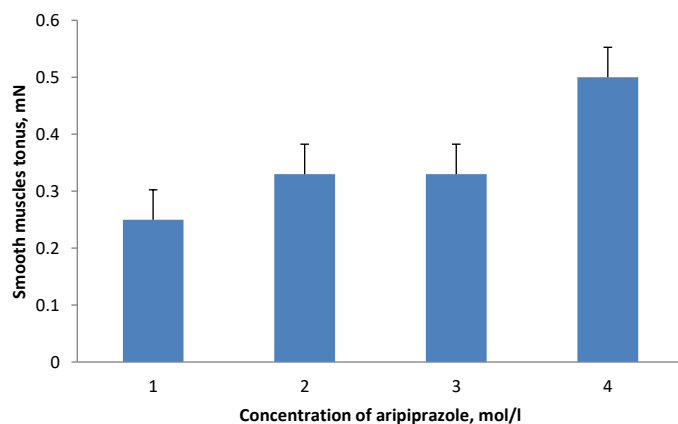
Получените резултати са обработени статистически с помощта на специализирана програма STATISTICA. Чрез вариационен анализ са изчислени средна аритметична стойност на съответния показател (mean) и нейната грешка (SEM). Достоверността при сравняване е определена на база на t-теста на Стюдънт при степен на значимост 95% (P<0.05).

5 Резултати

Влияние на aripiprazole върху съкратителната активност на стомашни ГМ препарати

В концентрационния диапазон 1×10^{-7} – 1×10^{-4} mol/l aripiprazole предизвиква контрактилна реакция върху изолирани циркулярни ГМ препарати Фиг. 1.

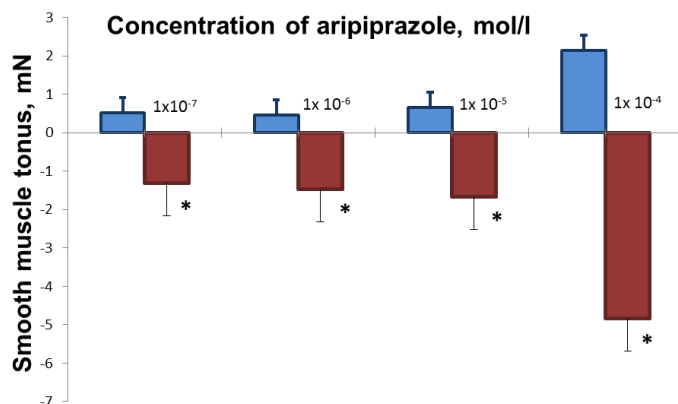
Вероятен клетъчен механизъм на арипипразол-индуцирани ефекти...



Фиг. 1: Промени в съкратителната активност на стомашни ГМ препарати под действие на арипипразол в концентрации: **1** – 1×10^{-7} mol/l; **2** – 1×10^{-6} mol/l; **3** – 1×10^{-5} mol/l; **4** – 1×10^{-4} mol/l ($n = 9$).

Промени в съкратителната активност на ГМ препарати по действие на арипипразол на фона на acetylcholine

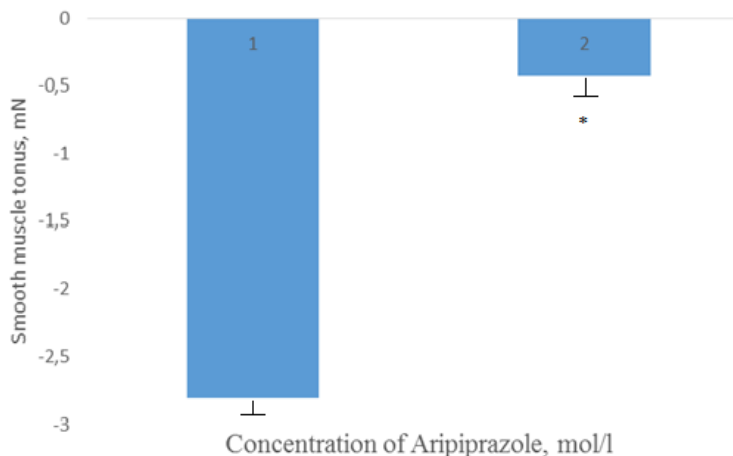
На фона на acetylcholine (1×10^{-6} mol/l) се наблюдава изявена релаксационна реакция под действието на арипипразол в посочените концентрации (Фиг. 2).



Фиг. 2: Промени в съкратителната активност на стомашни ГМ препарати под действие на арипипразол в присъствие на acetylcholine ($n = 12$). Статистически достоверните ефекти ($P < 0.05$) са индигирани *. Сравнението е направено спрямо съответните арипипразол-индуцирани контрактилни реакции.

Влияние на aripiprazole върху съкратителната активност на ГМ препарати на фона комбинираното действие на acetylcholine и chloropyramine

Aripiprazole-индуцираната релаксация достоверно се редуцира от Chloropyramine (неспецифичен обратим антагонист на Н рецептори); вж. Фиг. 3.



Фиг. 3: Промени на релаксационната реакция под действие на: 1 – 1×10^{-5} mol/l Aripiprazole на фона на 1×10^{-6} mol/l Acetylcholine и 2 – 1×10^{-5} mol/l Aripiprazole на фона на 1×10^{-6} mol/l Acetylcholine и 5×10^{-5} mol/l Chloropyramine ($n = 9$). Статистически достоверните ефекти ($P < 0.05$) са индикирани *.

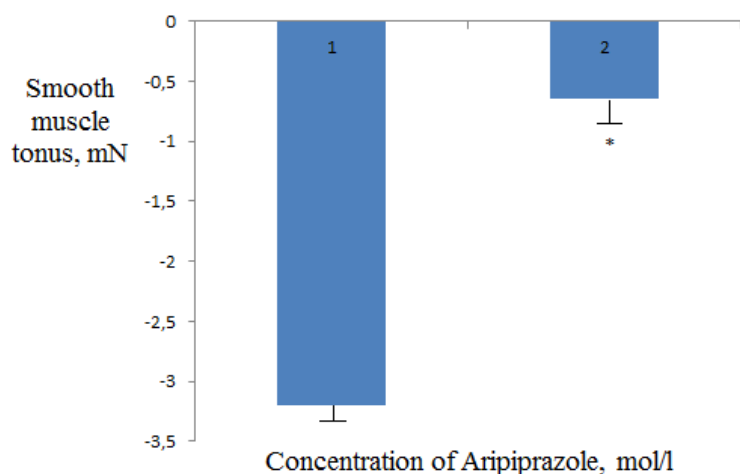
Влияние на aripiprazole върху съкратителната активност на ГМ препарати на фона комбинираното действие на acetylcholine и famotidine

В резултат на проведените експерименти получихме, че релаксационната реакция на aripiprazole достоверно се редуцира от famotidine (специфичен антагонист на H_2 рецептори); вж. Фиг. 4.

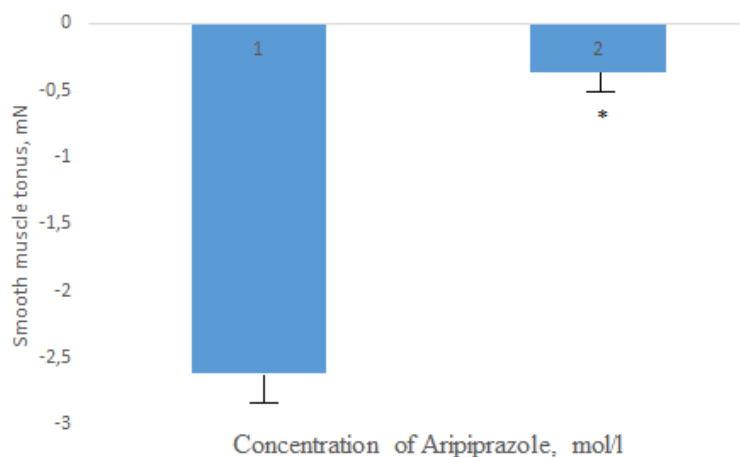
Промени в съкратителната активност на ГМ препарати под действие на aripiprazole след комбинираното действие на acetylcholine и SQ22536

Релаксационната реакция на лекарственото средство, получена на фона на acetylcholine е достоверно намалена след предварително въздействие с инхибитор на аденилатциклазната (АЦ) активност SQ 22536 (вж. Фиг. 5).

Вероятен клетъчен механизъм на арипипразол-индуцирани ефекти...



Фиг. 4: Промени в релаксационната реакция на стомашни ГМ препарати под действие на: **1** – 1×10^{-5} mol/l Aripiprazole на фона на 1×10^{-6} mol/l Acetylcholine и **2** – 1×10^{-5} mol/l Aripiprazole на фона на 1×10^{-6} mol/l Acetylcholine и 5×10^{-5} mol/l Famotidine ($n = 9$). Статистически достоверните ефекти ($P < 0.05$) са индикирани *.



Фиг. 5: Промени в релаксационната реакция на стомашни ГМ препарати под действие на: **1** – 1×10^{-5} mol/l Aripiprazole на фона на 1×10^{-6} mol/l Acetylcholine и **2** – 1×10^{-5} mol/l Aripiprazole на фона на 1×10^{-6} mol/l Acetylcholine и 5×10^{-5} mol/l SQ22536 ($n = 9$). Статистически достоверните ефекти ($P < 0.05$) са индикирани *.

6 Обсъждане

При първоначалните експериментални изследвания установихме, че 1×10^{-5} mol/l aripiprazole контрахира ГМ препарати от стомах на плъх. В присъствие на acetylcholine лекарството в изследваната концентрация релаксира същите ГМ препарати. Наблюдаваната от нас релаксационна реакция вероятно засяга АЦ система, което се потвърждава от опитите с редуциран релаксационен ефект след комбинираното приложение на ацетилхолин и инхибитор на АЦ (SQ22536). Считаме, че вътреклетъчният път (активиране на АЦ – повишаване на цикличния аденозин монофосфат (цАМФ) – активиране на протеинкиназа А (ПКА) – ГМ релаксация) се стартира чрез активация на Н рецептори (в частност H_2 рецептори) [6,7] от aripiprazole. В подкрепа на нашата теза са експериментите с инхибитори на хистаминови рецептори (chloropyramine, famotidine) при които получихме, че aripiprazole - индуцирана релаксация достоверно се редуцира.

Известно е, че съществува връзка между повишаването на цитозолното ниво на йонизиран Ca^{2+} и АЦ активност, която е Ca^{2+} -зависим ензим [6]. В резултат на повишаването на калций, причинено от предварителното действие на ацетилхолин, се активира АЦ, което води до РКА - инициираща релаксация на ГМ. Това ни дава основание да потвърдим предположението си за реализация на aripiprazole-предизвикана релаксация на фона на acetylcholine-причинена контракция чрез стимулиране синтеза на цАМФ и последваща активация на ПКА.

Литература

- [1] Shapiro D, Renockl S, Arrington E, Chiodo L, Liu L, Sibley D, Bryan L et al. (2003). Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 28:1400–1411.
- [2] Shirley M, Perry C (2014). Aripiprazole (ABILIFY MAINTENAÒ): A Review of Its Use as Maintenance Treatment for Adult Patients with Schizophrenia. *Drugs* 74:1097–1110.
- [3] Jamie D (2012). Aripiprazole A Review of its Use in the Management of Schizophrenia in Adults. *CSDrugs* 26(2):156-183.
- [4] Haddad PM, Sharma SG (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 21(11):911-36.
- [5] Stark AD, Jordan S, Allers KA, et al. (2007). Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with $5-HT_{(1A)}$ and $5-HT_{(2A)}$ receptors: functional receptor- binding and in vivo electrophysiological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 190 (3): 373-82.
- [6] Bo Pan, Jiezhong C, Jiamei L, Xu-Feng H, Chao D (2015). Unique Effects of Acute Aripiprazole Treatment on the Dopamine D2 Receptor Downstream

Вероятен клетъчен механизъм на арипипразол-индуцирани ефекти...

cAMP-PKA and Akt GSK3 β Signalling Pathways in Rats. PLOS ONE
|DOI:10.1371/journal.pone.0132722.

- [7] Fitzsimons C, Durán H, Engel N, Molinari B, Rivera E (1999). Changes in H₂ receptor expression and coupling during Ca²⁺-induced differentiation in mouse epidermal keratinocytes. *Inflamm. res.* 48: 73–74.