

И. А. ДЖАГАЦΙΑНЯН, Н. Е. АКОПЯН, К. А. ЧАУШАН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЗАРОНТИНА И МИЛОНТИНА ПРИ ИХ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Проводилось экспериментальное изучение привыкания (толерантности) к производным сукцинимида—заронтину и милонтину—при длительном введении их в постоянных и возрастающих дозах. Установлено, что к основному противосудорожному эффекту явления привыкания выражены незначительно. Неоднозначное изменение активности препаратов при длительном введении сопровождается увеличением их терапевтической широты, что может свидетельствовать о ценности этих веществ как противосудорожных средств.

Проблема толерантности к лекарственным средствам, в особенности к веществам с центральным действием, представляет в настоящее время большой практический и теоретический интерес. Клинические и экспериментальные данные по изучению этого явления касаются главным образом морфина и морфиноподобных анальгетиков [17], снотворных [11], некоторых психотропных веществ [2, 4, 6]. Сведения о привыкании к противосудорожным препаратам крайне малочисленны и во многом противоречивы [9, 15].

В клинике эпилепсии с успехом используются эффективные противосудорожные вещества—производные сукцинимида—заронтин и милонтин. Фармакологические свойства этих препаратов при их однократном введении изучались в эксперименте Ченом и сотр. [7], Акопян, Герасимян [1] и Герасимян [3]. Вместе с тем известно, что эти вещества больными применяются весьма длительно.

Задачей настоящего исследования явилось экспериментальное изучение явления привыкания к заронтину и милонтину в отношении основного противосудорожного эффекта (в сравнении с люминалом). Кроме того, исследовалась динамика изменения нежелательного «неврологического дефицита» при многодневном введении этих веществ.

Материал и методика. Опыты проводились на 268 самцах белых мышей весом 18—25 г. Каждая группа включала по 8—10 животных. Заронтин (этосукцимид), милонтин (феносукцимид) и люминал (фенобарбитал), ресинтезированные в ИТОХ АН АрмССР, вводились длительно, ежедневно в взвеси метилкарбоксицеллюлозы, внутрибрюшинно. Контрольные животные получали только эмульгатор.

Для оценки противосудорожного эффекта применялась методика подкожного введения коразола [18], по которой исследуемые вещества проявляли наиболее выраженный эффект. Эксперименты проводились в аспекте сравнения только основного антикоразолового вида действия этих препаратов и люминала.

Неврологический статус изучался по тестам, предложенным Милличаном [16]. Не-

желательный «неврологический дефицит» — нарушение координации движений — оценивался с помощью методов «наклонного» под 45° к горизонтальной плоскости и «вращающегося» стержней [8]. Показателем нарушения координации движений животных считалось падение со стержня в течение 2-х минут.

Изучение привыкания к заронтину, милонтину и люминалу и степени изменения их активности проводилось по методу Лима [14], при длительном введении препаратов в возрастающих дозах. Динамика этого явления исследовалась при многократном введении указанных веществ в постоянных дозах.

Результаты обрабатывались статистически, с вычислением 50% эффективных (ED_{50}) и нейротоксических (TD_{50}) доз с доверительными интервалами при $P=0,05$ [13]. Определялась степень изменения активности препаратов путем сопоставления ED_{50} при однократном и длительном введении. Вычислялось также время ослабления эффекта нарушения координации движений у 50% мышей по методу Литчфильда [12].

Результаты и обсуждение. Антикоразоловое действие. При однократном введении заронтина и милонтина их противосудорожная активность в отношении коразола проявлялась у 50% мышей в дозах 155 и 87 мг/кг соответственно (рис. 1). Для изучения возможного разви-

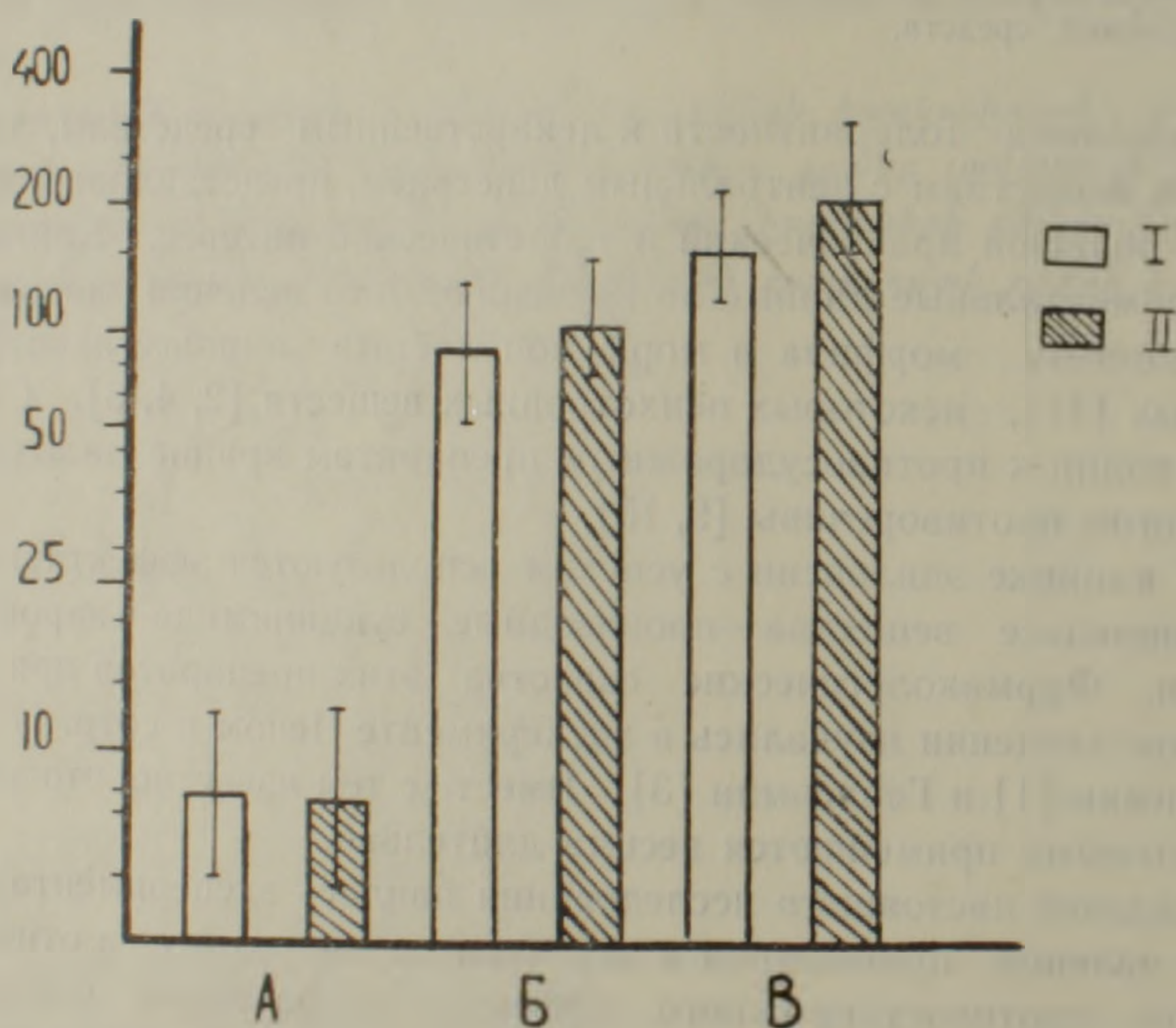


Рис. 1. Противосудорожная активность люминала (А), милонтина (Б) и заронтина (В) по антикоразоловому тесту при однократном (I) и длительном (II) введении. На оси ординат: ED_{50} в мг/кг в логарифмической шкале. Столбиками обозначены ED_{50} с доверительными интервалами при уровне вероятности $P=0,05$.

тия привыкания к заронтину по антогонизму с коразолом препарат, согласно методу Лима, начинали вводить с дозы 52,3 мг/кг (33,7% от ED_{50} при однократном введении). Первые проявления противосудорожной активности вещества наблюдались на 12-й день (ежедневное введение), а 50%-й эффект достигался на 21-й день эксперимента и составлял 215 мг/кг (рис. 1). Таким образом, по антагонизму с коразолом

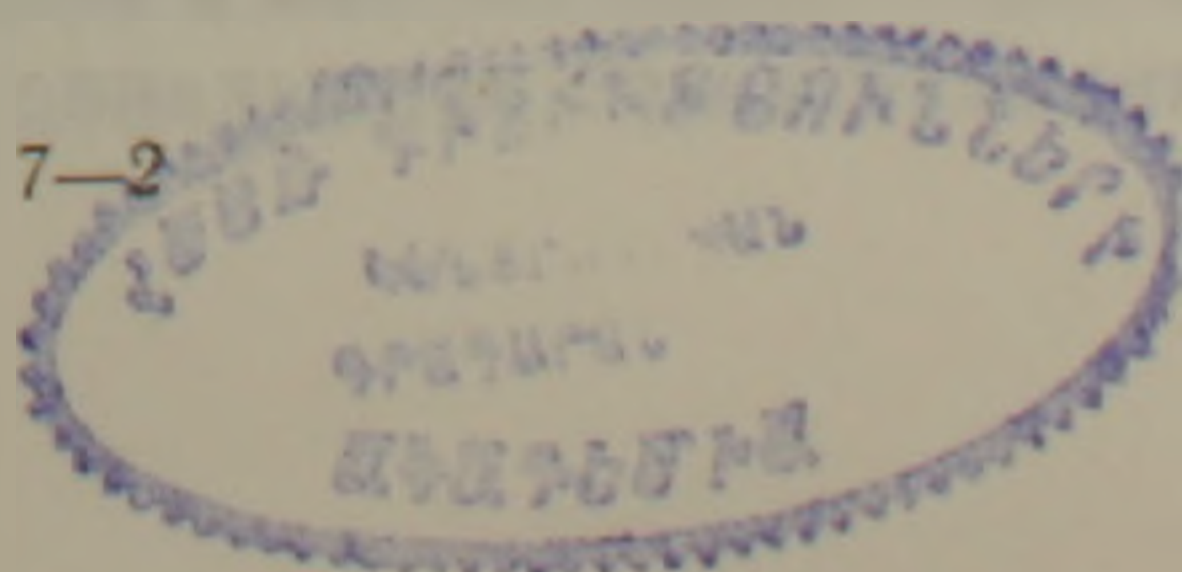
ED₅₀ при однократном и длительном введении заронтина отличается всего лишь в 1,38 (0,89 + 2,12) раза, что свидетельствует о малой выраженности привыкания по основному противосудорожному виду действия препарата.

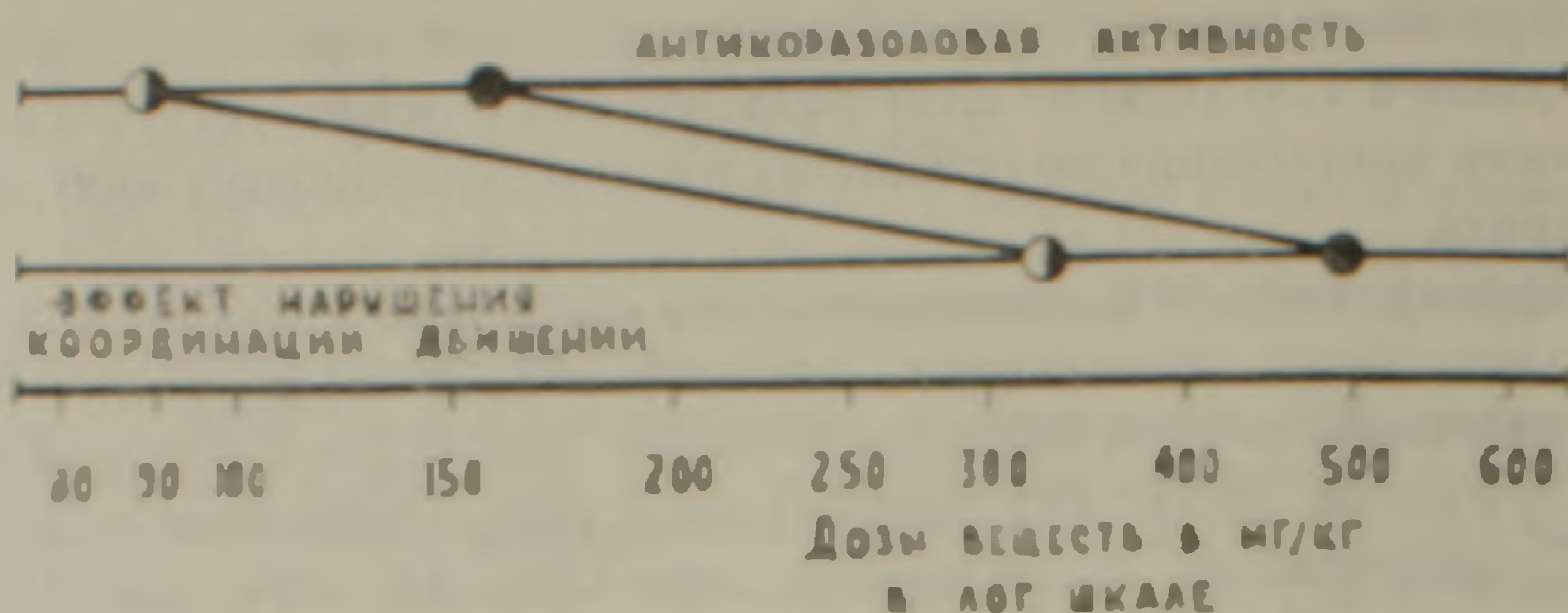
Эффективная 50% доза милонтина по антикоразоловому действию при длительном применении составляет 105,5 мг/кг и отличается от ED₅₀ при однократном введении только в 1,21 (0,75 + 1,94) раза и позволяет думать об отсутствии привыкания к этому сукцинимиду (рис. 1).

Сравнительные исследования показали, что ED₅₀ фенобарбитала по подкожнокоразоловому тесту при его однократном введении равна 8 мг/кг. Длительное использование этого препарата сопровождалось незначительным изменением эффекта—ED₅₀=7,8 мг/кг. Степень изменения активности при этом составляла 0,98 (0,48 + 1) (рис. 1). Таким образом, при многодневном введении люминала, так же как это было отмечено в отношении заронтина и милонтина, не наблюдается развитие привыкания.

Эффект нарушения координации движений. При изучении эффекта нарушения координации движений у мышей по тесту «наклонного стержня» было установлено, что время удерживания интактных животных на стержне составляет в среднем около 16 сек. При однократном применении милонтина (300 мг/кг) или заронтина (500 мг/кг), вследствие нарушения равновесия у мышей, этот показатель уменьшается почти вдвое и составляет 8,2 и 6,8 сек соответственно (табл.). По тесту «вращающегося стержня» нарушение координации движений наблюдалось при тех же дозах: ED₅₀ при однократном введении составляла 350 мг/кг для милонтина и 520 мг/кг—для заронтина (рис. 2). Таким образом, при однократном введении препаратов явление «неврологического дефицита» проявляется при дозах, во много раз превышающих те, при которых отмечается противосудорожный эффект. Терапевтические индексы, вычисляемые соотношением средних 50% доз по нарушению координации движений (TD₅₀) и антикоразоловому тесту (ED₅₀), составляют для милонтина 4,0, а для заронтина—3,3.

Многодневное введение милонтина и заронтина в эквивалентных дозах (500 и 700 мг/кг соответственно) сопровождалось постепенным восстановлением на 14-й день утраченной координации движений по тесту «вращающегося» стержня. У 50% животных, получавших заронтин, эффект нарушения координации исчезал через 6,4 (4,9 + 8,3) суток. Интенсивность ослабления этого эффекта при многодневном введении милонтина была вдвое меньше, чем при введении заронтина. Показатель времени восстановления координации движений у 50% мышей составил при этом 12,0 (10,5 + 13,7) суток (рис. 3). Наблюдаемое в длительном эксперименте существенное ослабление явления нарушения координации движений свидетельствует об отчетливо выраженном привыкании к сукцинимидам по «неврологическому дефициту». Интересно отметить, что это явление при длительном введении милон-





Виды действия	Милонтин ED ₅₀ и TD ₅₀ в мг/кг	Заронтин ED ₅₀ и TD ₅₀ в мг/кг
Антикоразоловая активность	870 (60.8 ÷ 124.3)	155.0 (112.5 ÷ 204.5)
Эффект нарушения координации движений	350.0 (265.1 ÷ 462.0)	520.0 (412.6 ÷ 655.2)
Терапевтические индексы	4.0	3.3

Рис. 2. Широка терапевтического действия сукцинимидов. Точками обозначены ED₅₀ и TD₅₀.

Таблица

Влияние заронтина и милонтина на время удерживания мышей на наклонном стержне при их однократном введении

Доза вещества, мг/кг	Контроль	Заронтин	Контроль	Милонтин
200	—	—	16.8 (5.0 ÷ 28.6)	18.5 (13.1 ÷ 23.9)
300	—	—	16.8 (5.0 ÷ 28.6)	8.2 (2.6 ÷ 13.8)
500	15.3 (7.2 ÷ 23.5)	6.8 (1.8 ÷ 11.8)	—	—
600	26.0 (16.2 ÷ 35.8)	8.6 (2.2 ÷ 15.0)	—	—

Цифры перед скобками — средние арифметические в секундах

Цифры в скобках — доверительные интервалы при P = 0.05

тина выражено в меньшей степени. Кроме того, для производных сукцинимида характерна большая широта терапевтического действия.

Таким образом, при длительном введении милонтина и заронтина наблюдается неоднозначное изменение активности по различным видам действия: отчетливое привыкание к нежелательному эффекту наруше-

ния координации движений и отсутствие существенного привыкания по основному виду действия (антагонизм с коразолом). Изменение антикоразоловой активности люминала сходно с аналогичными явлениями, установленными в отношении милонтина и заронтина.

Полученные нами данные согласуются с результатами работ Фрея, Кампмана [9], Мариона, Фрея [15]. Этими исследователями также показано отсутствие привыкания к этосукцимиду (заронтин) и фенobarбиталу (люминал) при их длительном введении в отношении антагонизма с коразолом, введенным подкожно. Следует, однако, отметить, что при изучении [9, 15] противосудорожной активности фенobarбитала по тесту максимального электрошока было установлено ослабление этого вида действия и развитие привыкания к нему. Неподобные

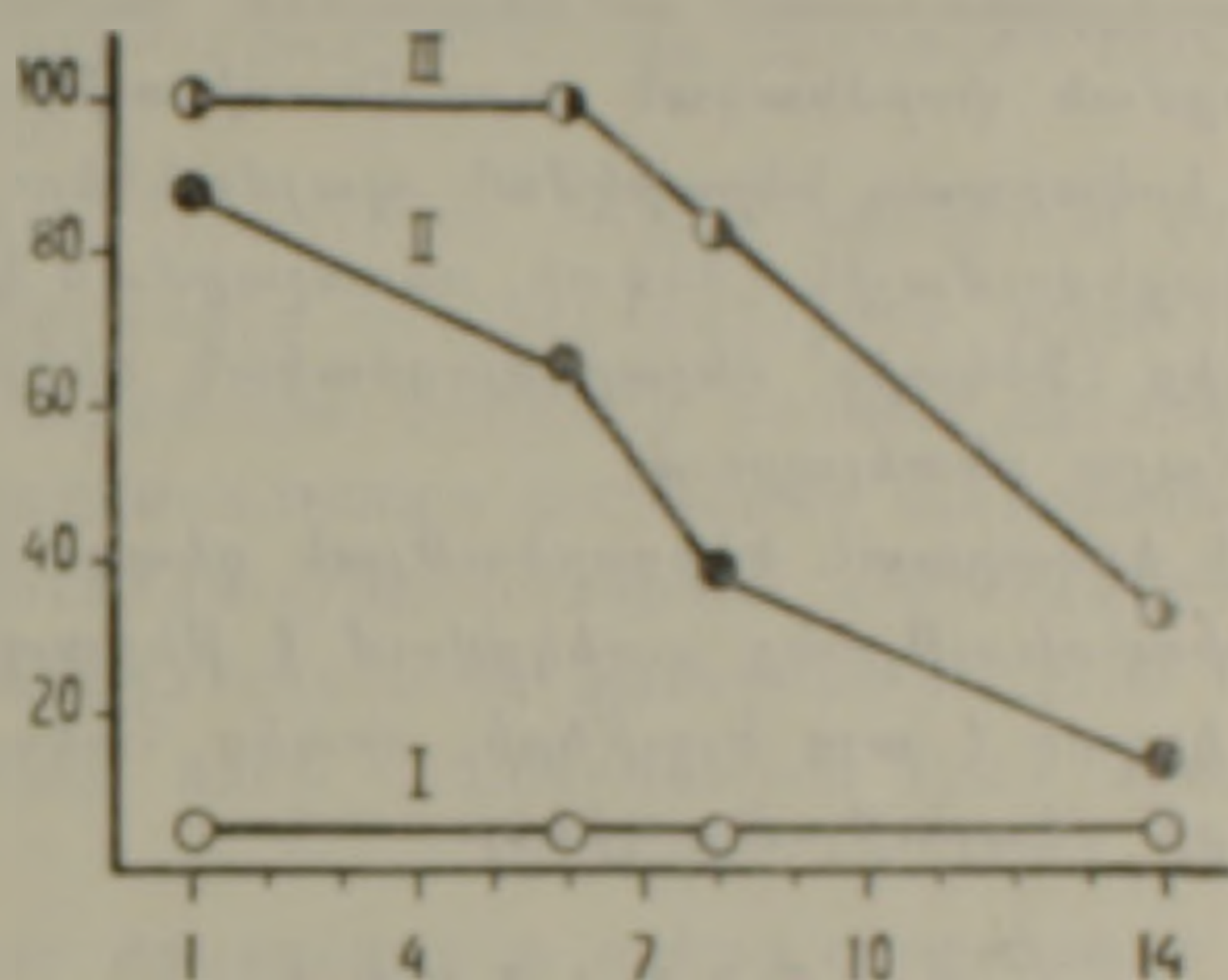


Рис. 3. Динамика ослабления эффекта нарушения координации движений при длительном введении заронтина (700 мг/кг) и милонтина (500 мг/кг). На оси ординат: процент эффекта. На оси абсцисс: время регистрации в сутках. Точками обозначены: I—контроль; II—заронтин; III—милонтин.

данные по изменению противосудорожной активности при длительном введении антиконвульсантов, по-видимому, можно объяснить использованием различных тестов для изучения этого эффекта. Следует также добавить, что антагонизм с судорожным действием коразола при его подкожном введении может рассматриваться не только как проявление противосудорожного действия, но и как одно из свойств, сопутствующих транквилизирующему эффекту веществ [5, 10].

Наблюдаемое в наших экспериментах расслоение привыкания по противосудорожному действию и «неврологическому дефициту» сукцинимидов интересно сопоставить с данными, полученными в отношении других эффективных противосудорожных веществ—производных бензодиазепина [2, 4]: наличие выраженного привыкания к нарушению координации движений и отсутствие этого явления по антагонизму с коразолом. Отмеченное сходство между представителями различных классов противосудорожных веществ (заронтином, милонтином, диазепамом и хлордиазепоксидом) позволяет сделать предположение о наличии близких механизмов в проявлении их антикоразолового эффекта.

Большая широта терапевтического действия милонтина и заронти-

на может свидетельствовать о ценности этих веществ как противосудорожных средств. Кроме того, это свойство препаратов приобретает особое значение благодаря тому, что при длительном введении сукцинимидов их побочное действие почти полностью исчезает.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 4.II 1975 г.

Ի. Ա. ԶԱՂԱՑՊԱՆՅԱՆ, Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Կ. Ա. ՉԱՈՒՇՅԱՆ

ԶԱՐՈՆՏԻՆԻ ԵՎ ՄԻԼՈՆՏԻՆԻ ՏԵԿԱԿԱՆ ՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Կատարված է սուկցինիմիդների ածանցյալներ՝ զարոնտինի և միլոնտինի նկատմամբ ընտելացման փորձնական ուսումնասիրություն՝ կայուն և աճող դոզաներով, նրանց երկարատև ներարկման պայմաններում: Պարզվել է, որ ըստ հիմնական հակացնցումային էֆեկտի, ընտելացման երևույթները աննշան են, մինչդեռ հարակից էֆեկտին՝ «նյարդոլուգիական դեֆիցիտին» զուգընթաց դարձանում է ակնհայտ ընտելացում:

Պրեպարատների երկարատև ներդործության դեպքում, նրանց ակտիվության ոչ միարժեք փոփոխությունը ուղեկցվում է թերապևտիկ ազդեցության ընդլայնմամբ, որը կարող է այդ նյութերի, որպես հակացնցումային միջոցների, բարձր արժեքի վկայությունը լինել:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян Н. Е., Герасимян Д. А. Биологический журнал Армении, 23, 91, 1970.
2. Вихляев Ю. И., Джагацпаян Н. А., Клыгуль Т. А. Журнал невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 12, 1867, 1970.
3. Герасимян Д. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1971.
4. Джагацпаян Н. А., Клыгуль Т. А., Вихляев Ю. И. Фармакология и токсикология, 4, 421, 1972.
5. Раевский К. С., Батулин Ю. М. Фармакология и токсикология, 5, 551, 1963.
6. Battegay R. Nervenarzt, 37, 12, p. 552, 1966.
7. Chen G., Portman R., Enser Ch. R., Bratton D. A. C. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1, p. 54, 1951.
8. Dunham N., Mlyu T. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 46, p. 268, 1957.
9. Frey H. H., Kampman K. Acta Pharmacol. et Toxicol., 22, 2, p. 159, 1965.
10. Friebe H., Klatt J. Arzneimittel-Forsch., 9, p. 245, 1959.
11. Kallant H., Le Blanc A. E., Gibbins R. J. Pharmacol. Revs., 23, 3, p. 135, 1971.
12. Litchfield J. T. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 97, p. 339, 1949.
13. Litchfield J. T., Wilcoxon F. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 96, p. 99, 1949.
14. Lim R. K. S., Rink K. G., Glase H. G. et al. Arch. Int. Pharmacodyn., 130, 3-4, p. 336, 1961.
15. Marlon K., Frey H. H. Pharmacology, 10, 3, p. 169, 1973.
16. Millichap J. G. In: Physiological Pharmacology II. Ed. Root W., New-York, p. 97, 1965.
17. Severs M. H., Deneau G. A. In: Physiological Pharmacology IA. Ed. Root W., Hoffmann F. G., New-York, London, c. 565, 1963.
18. Szinyard E., Brown W., Goodman L. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 106, p. 313, 1952.