

УДК 616.8—009.12:615.213

В. М. САМВЕЛЯН

## ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТПЕНАЛА

Изучена противосудорожная активность этпенала. Исходя из выраженных холинолитических (преимущественно никотинолитических) свойств препарата, представляло интерес изучить его противосудорожную активность на экспериментальных моделях различных судорожных состояний. Этпенал оказался высокоэффективным на моделях никотиновых (в дозе 0,5 мг/кг) и отчасти ареколиновых судорог у кроликов. Его противосудорожная активность превосходит активность мебедролы, арпенала, пентафена, спазмолитина, применяемых для лечения паркинсонизма и других заболеваний, связанных со спазмами гладкой мускулатуры. Этпенал удлиняет снотворный эффект наркотиков, на коразоловые и стрихниновые судороги не влияет.

Этпенал—диэтиламинопропиловый эфир дифенилэтоксисукусной кислоты—синтезирован в ИТОХ АН Арм. ССР [6]. По фармакологическим свойствам он является холинолитическим веществом с преимущественной никотинолитической активностью. Мускаринолитические свойства его выражены более слабо. В дозах 0,5—1 мг/кг этпенал полностью блокирует никотиночувствительные холинорецепторы парасимпатических ганглиев сердца, сосудов, коры надпочечников, бронхов. Мускариночувствительные холинорецепторы изолированного сердца лягушки, кишки кошки блокируются от концентраций  $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-7}$  г/мл [5, 8].

Ввиду того, что этпенал будет применяться в клинической практике\*, целесообразно наряду с известными фармакологическими особенностями описать его значительную противосудорожную активность.

## Материал и методика

Влияние на центральные «Н»- и «М»-холинореактивные системы изучалось на моделях никотиновых и ареколиновых судорог. Никотиновые судороги у кроликов вызывались внутривенным введением никотин-основания в дозе 0,35—0,4 мг/кг по методу Бовэ и Лонго [9]. Судороги оценивались по трехбалльной системе [4]. Препараты вводились внутримышечно за 10 мин до введения никотина. Противосудорожное действие этпенала сопоставлялось с активностью арпенала и мебедролы. Ареколиновые судороги у кроликов вызывались внутривенным введением 0,5% раствора ареколина в дозе 1 мг/кг. Ввиду того, что большин-

\* По решению Фармакологического комитета МЗ СССР от 14.2.1972 г. препарат «Этпенал» рекомендован для применения в медицинской практике.

ство животных при этом погибало, мы ввели в оценку противосудорожной активности также четвертый балл—предохранение от гибели.

Стрихниновые судороги вызывались у мышей подкожным введением в дозе 1,5 мг/кг. Через 5—10 мин у всех мышей развивались судороги, мочеиспускание и гибель. Коразоловые судороги у мышей вызывались подкожным введением коразола в дозе 60 мг/кг. После тонических и клонических судорог животные иногда погибали.

Действие препарата на снотворный эффект нембутала изучалось на 80 мышах весом 18—21 г. Препарат вводился подкожно в дозах 20 и 30 мг/кг за 30 мин до внутрибрюшинного введения нембутала в дозах 30 и 40 мг/кг. Токсичность определялась на мышах ( $LD_{50}$ ) для этпенала, мебедрола и арпенала при внутрибрюшинном введении. В опытах на кроликах определялись летальные дозы при внутривенном введении и токсичность этпенала при четырехнедельном хроническом введении в дозе 10 мг/кг.

### Результаты опытов и обсуждение

В результате исследований было обнаружено, что этпенал в дозе 0,1 мг/кг снижает интенсивность никотиновых судорог с 2,6 до 1,2 балла. Примерно такой активностью арпенал обладает в дозе 2 мг/кг (табл. 1).

Таблица 1

Влияние препаратов на течение никотиновых судорог у кроликов

| Препарат | Дозы<br>в мг/кг       | Колич.<br>животных | Судороги в баллах |   |   |   | Средний<br>балл |
|----------|-----------------------|--------------------|-------------------|---|---|---|-----------------|
|          |                       |                    | 0                 | 1 | 2 | 3 |                 |
| Контроль | никотин<br>0,35 мг/кг | 10                 | —                 | — | 4 | 6 | 2,6             |
| Этпенал  | 0,1                   | 5                  | —                 | 4 | 1 | — | 1,2             |
|          | 0,5                   | 6                  | —                 | 2 | 4 | — | 0,6             |
|          | 1                     | 8                  | 6                 | 2 | — | — | 0,2             |
| Арпенал  | 1                     | 6                  | —                 | — | 2 | 4 | 2,6             |
|          | 1,5                   | 6                  | —                 | 1 | 5 | — | 1,8             |
|          | 2                     | 6                  | —                 | 4 | 2 | — | 1,3             |
| Мебедрол | 1                     | 5                  | —                 | — | 2 | 3 | 2,6             |
|          | 3                     | 3                  | —                 | — | 1 | 2 | 2,6             |

Этпенал в дозе 1 мг/кг в большинстве опытов полностью предохраняет животных от никотина, отсутствует даже слабый тремор. Почти полный противосудорожный эффект этпенала в дозе 0,5 мг/кг представлен на рис. 1.

Мебедрол в дозе 1 и 3 мг/кг не оказывает заметного влияния на развитие и течение никотиновых судорог. Арпенал в дозе 1 мг/кг лишь снижает интенсивность судорог с 2,6 до 1,8 балла.

Этпенал в дозе 1 мг/кг снижает интенсивность ареколинового тремора и совершенно предохраняет животных от гибели (табл. 2). В до-

зе 2 мг/кг интенсивность судорог снижается до 2,6 балла. В дозе 5 мг/кг в большинстве опытов наблюдается слабый тремор, длящийся 3—5 сек. Дозы препарата 5,5—6 мг/кг полностью предохраняют животных от малейших проявлений эффекта ареколина. Арпенал и мебедрол в дозах 3—5 мг/кг почти не влияют на интенсивность ареколинового тремора и судорог.

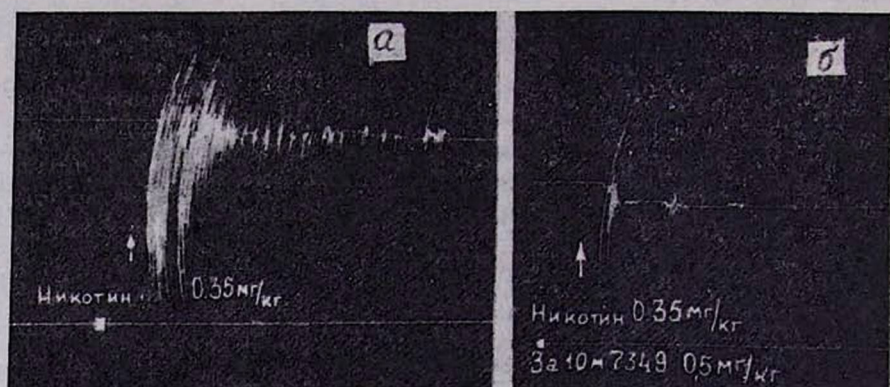


Рис. 1. Противосудорожное действие этпенала. А. Никотиновые судороги у кролика при внутривенном введении никотин-основания в дозе 0,35 мг/кг. Б. Предохраняющее действие этпенала (препарат № 7349) в дозе 0,5 мг/кг при профилактическом введении за 10 мин до никотина.

Таблица 2

Влияние препаратов на течение ареколинового тремора и судорог у кроликов

| Препараты | Дозы<br>в мг/кг                  | Колич.<br>животных | Судороги в баллах |   |   |   |    | Средний<br>балл |
|-----------|----------------------------------|--------------------|-------------------|---|---|---|----|-----------------|
|           |                                  |                    | 0                 | 1 | 2 | 3 | 4* |                 |
| Контроль  | ареколин<br>1 мг/кг <sup>2</sup> | 6                  | —                 | — | — | 2 | 4  | 3,6             |
| Этпенал   | 2                                | 5                  | —                 | — | 2 | 3 | —  | 2,6             |
|           | 3                                | 6                  | —                 | 2 | 4 | — | —  | 1,6             |
|           | 5                                | 6                  | 1                 | 3 | 1 | — | —  | 1               |
| Арпенал   | 5                                | 6                  | —                 | — | — | 2 | 4  | 3,6             |
| Мебедрол  | 3                                | 3                  | —                 | — | — | — | 3  | 4               |
|           | 5                                | 5                  | —                 | — | — | 4 | 1  | 3,2             |

\* Гибель животного

Введение этпенала в дозах 10—60 мг/кг за 10 мин до введения стрихнина и коразола не предотвращало развития судорог. В контрольных опытах при определении влияния этпенала на снотворный эффект было установлено, что нембутал в дозе 30 мг/кг не оказывает снотворного действия. У животных, получивших предварительно этпенал, нембутал в вышеуказанной «неснотворной» дозе вызывал сон. В другой серии опытов вводили нембутал в дозе 40 мг/кг, вызывающей сон у мышей длительностью  $12,8 \pm 3,8$  мин. Этпенал в дозе 20 мг/кг вызывал сон длительностью  $18,6 \pm 3,37$  мин, т. е. удлинение сна не было ста-

тистически достоверным. Однако в дозе 30 мг/кг длительность снотворного эффекта составляла  $119 \pm 35,4$  мин (действие статистически достоверное— $P < 0,005$ ). Таким образом, этпенал как удлиняет, так и усиливает снотворное действие нембутала.

ЛД<sub>50</sub> этпенала составляло 87,5 мг/кг, мебедрола 97,5 мг/кг, а арпенала 97,2 мг/кг. В опытах на кроликах при внутривенном введении все три препарата одинаково токсичны—введение 20 мг/кг вызывает клонические судороги и гибель в большинстве случаев. При длительном введении этпенала не обнаружено патологических сдвигов со стороны веса тела, крови и мочи по сравнению с контрольными животными.

Из приведенных экспериментов следует, что этпенал по своим никотинолитическим противосудорожным свойствам значительно превосходит мебедрол и даже арпенал, который считался более активным при никотиновых судорогах, чем дифазин, пентафен и спазмолитин [1, 3, 7]. Значительная центральная никотинолитическая активность этпенала подтверждается на основании электроэнцефалографического анализа, проведенного З. А. Ваграмян [2]. В острых и хронических опытах на кошках и кроликах было изучено влияние этпенала на биопотенциалы коры и подкорки (мезэнцефалической ретикулярной формации) при отведении моно- и биполярными электродами. Оказалось, что этпенал значительно сильнее блокирует никотиночувствительные холинорецепторы коры мозга и гораздо слабее влияет на реакцию десинхронизации, которая связана с блокадой проведения импульсов в ретикулярной формации ствола мозга.

Бовэ, Лонго [9] и другие авторы отмечают явную связь между препаратами, активными в клинике при лечении паркинсонизма, и их способностью предупреждать никотиновые судороги у кроликов. Наличие у этпенала не только выраженных никотинолитических, но и определенных мускаринолитических свойств должно, по-видимому, еще больше повысить диапазон его противосудорожной активности. О центральных свойствах этпенала свидетельствует и его способность удлинять снотворное действие нембутала.

Таким образом, все вышеизложенное дает основание предположить эффективность этпенала в клинике нервных болезней для лечения синдрома паркинсонизма, судорожных состояний и гиперкинезов различного происхождения, в основном экстрапирамидного, а также патологических состояний, связанных со спазмами гладкой мускулатуры.

Институт кардиологии МЗ Арм. ССР

Поступила 5/II 1975 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

Ի.ՊՊԵՆԱԼԻ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԻ ՀԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Երևանի ՀՍՍՀ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված էթպենալ դեղանյութի ուժեղ խոլինոլիտիկ հատկություններից, հետա-

զոտված է նրա հակացնցումային ակտիվությունը ցնցումների մի շարք փորձառական մոդելների վրա: էթպենալը արտահայտված ակտիվություն է ցուցաբերել ճազարների վրա նիկոտինով ստացված ցնցումների ժամանակ, իր ակտիվությամբ գերազանցելով մեսֆենալը, արփենալը, պենտաֆենը, սպազմոլիտինը: Կորազոլով և ստրիխնինով ստացված ցնցումների վրա նա ակտիվություն հանդես չի բերում, երկարացնում է նեմբուֆալի քնաբեր էֆեկտը: Ելնելով կլինիկական սկզբնական ուսումնասիրությունների ժամանակ էթպենալի ակտիվությունից և կողմնակի ազդեցության բացակայությունից ՍՍՀՄ առողջապահության մինիստրության դեղաբանական կոմիտեն էթպենալը թույլատրել է օգտագործել բժշկական պրակտիկայում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Артемьев В. С. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, стр. 86.
2. Ваграмян Э. А. Биологический журнал Армении, 1966, 19, 2:42.
3. Зеймаль Э. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 39, 1:42.
4. Зеймаль Э. В. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, стр. 29.
5. Мнджоян А. Л., Самвелян В. М. В кн.: Арпенал и опыт его клинического применения. Ереван, 1964, стр. 143.
6. Мнджоян А. Л., Багдасарян Э. Р. Армянский химический журнал, 1966, 19, 9:716.
7. Савинский Я. Р. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, стр. 97.
8. Самвелян В. М. Известия АН Арм. ССР (биолог. серия), 1963, 16, 2:41.
- Bovet D., Longo V. J. Pharmacol., Expt. Therap., 1951, 102, 1:22.