

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СТОРОН ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПУФЕМИДА

И.А.Джагацпаян, Р.Г.Пароникян, И.М.Назарян, А.Г.Акопян

*/Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН РА/
375025, Ереван, ул Корюна, 2*

Ключевые слова: эффекты – противосудорожный, седативный, миорелаксанта-ный, судорожный порог

Известный противоэпилептический препарат пуфемид (параизопропоксифе-нилсукцинимид), синтезированный в Институте тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН РА, обладает широким спектром противосудорожного действия в эксперименте: предохраняет животных от минимального коразолово-го судорожного припадка, максимального электрошока, судорожных доз стрих-нина [1-3].

В связи с необходимостью целенаправленного использования пуфемида в клинике возникла необходимость изучения его влияния также на другие виды экспериментальных судорог и исследования дополнительных психотропных эф-фектов этого антиконвульсанта у животных. С этой целью исследовалось дей-ствие пуфемида на максимальные коразоловые судороги, судороги, вызванные пикротоксином, тиосемикарбазидом (ТСК), изучались его седативные и миоре-лаксантные свойства, а также оценивалась способность пуфемида изменять "ис-следовательскую" активность подопытных животных.

Материал и методы

Опыты проведены на 250 белых беспородных мышках массой 18-24 г. и 150 крысах-самцах массой 150-200 г. В каждой группе использовалось в среднем от 5 до 12 животных. Для сравнения применяли известный противосудорожный пре-парат заронтин (этосуксимид). Пуфемид и заронтин вводились в взвеси с кар-боксиметилцеллюлозой внутривенно. Максимальные коразоловые судороги ("титрование") получали в опытах на мышках путем внутривенного введения с постоянной скоростью 1% раствора коразола. Определяли пороговую дозу кора-зола, вызывавшую фазу тонической экстензии задних конечностей в подопыт-ных и контрольных группах [4]. Пикротоксин вводили мышам подкожно в виде 0,1% раствора в дозе 5,2 мг/кг. Определяли латентный период наступления пик-ротоксиновых судорог. ТСК вводили мышам в виде 0,5% раствора в дозе 18 мг/кг подкожно. Противосудорожное действие оценивали по укорочению ла-тентного периода наступления судорог, а также по их предотвращению. Невро-логический дефицит – побочное действие препаратов, в частности нарушение координации движений и явление миорелаксации, регистрировали у мышей по

тесту "вращающегося стержня" [5]. Для оценки миорелаксации также использовали тест "наклонного стержня", где показателем было время удержания подопытных животных на стержне. Для оценки седативного действия пуфемид и заронтина использовали тесты угнетения ориентировочных рефлексов у мышей по методу "залезание на сетку" в течение 5, 10 и 15 мин; потенцирование препаратами снотворного действия нембутала (40 мг/кг внутривенно) у тех же животных и исследовательской активности ("открытое поле") у крыс. В условиях "открытого поля" определялось передвижение животных по горизонтали, вертикальное положение (вставание на задние лапки) и обнюхивание ячеек в первую минуту. С помощью актометра регистрировалась также спонтанная двигательная активность у крыс.

Результаты опытов обрабатывали статистически с вычислением 50% эффективных ($ЭД_{50}$) и нейротоксических ($ТД_{50}$) доз и защитных индексов (соотношение $ЭД_{50}$ основного эффекта по противосудорожному тесту к $ТД_{50}$ миорелаксантному эффекту), а также использовался критерий t Стьюдента [5].

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, пуфемид в опытах на мышах обладает противосудорожной активностью в отношении судорог, вызываемых коразолом, пикротоксином и ТСК. Так, введение этого препарата в дозе 100 мг/кг сопровождается статистически значимым повышением порога судорог, т.е. для их развития у животных требуется в 1,61 раза больше коразола, чем у контрольных. Пуфемид в дозе 200 мг/кг приводит к еще большему повышению судорожного порога (в 3,11 раза).

Таблица 1

Изменение пуфемидом порога судорог, вызываемого коразолом, пикротоксином и тиосемикарбазидом в опытах на мышах (в каждой группе $n = 10$)

Препараты	Дозы мг/кг	Средняя доза коразола (мг/кг), вызывающая тоническую экстензию $P=0,05$		Латентный период пикротоксиновых судорог, мин, $P=0,05$		Латентный период ТСК судорог, мин, $P=0,05$	
		М с доверительными интервалами	J^*	М с доверительными интервалами	J	М с доверительными интервалами	J
Контроль	—	76,73 (67,94+85,52)	1,00	11,7 (8,13+15,27)	1,00	68,5 (53,81+83,3)	1,00
	100	124,2 (89,9+158,4)	1,61	17,2 (6,8+27,6)	1,47	68,4 (51,05+85,75)	1,00
Пуфемид	200	239,2 (212,9+265,5)	3,11	26,4 (19,12+33,68)	2,25	147 (115+178,57)	2,14
	300	—	—	—	—	158,7 (98,84+218,4)	2,31
Заронтин	200	114 (89,1+138,92)	1,48	17,8 (14,24+21,4)	1,51	60,25 (50,72+69,8)	0,88
	300	149,5 (120+179)	1,95	18 (15,22+20,78)	1,53	78 (62,4+93,6)	1,13

J^* — индекс повышения порога в сравнении с контролем

В этих же условиях заронтин также обладает противосудорожным действием в отношении судорог, вызываемых коразолом, однако оно начинает проявляться лишь в дозе, не меньшей чем 200 мг/кг, и значительно слабее выражено (1,48 раза). Латентный период пикротоксиновых судорог при введении пуфемид в дозах 100 и 200 мг/кг также увеличивается (в 1,47 и 2,25 раза соответственно). По сравнению с ним действие заронтина несколько менее выражено: как от дозы 200, так и 300 мг/кг латентный период наступления судорог возрастает примерно в полтора раза (табл.1).

Наиболее выраженное изменение латентного периода возникновения судорог, вызванных ТСК, наблюдается от 200 и 300 мг/кг пуфемид у мышей (увеличивается вдвое). В аналогичных опытах заронтин в тех же дозах практически не изменяет длительность латентного периода в развитии судорог, вызываемых ТСК (табл.1).

При изучении седативных эффектов показано, что пуфемид в дозе 150 мг/кг потенцирует снотворное действие нембутала у мышей, увеличивая контрольные показатели с 83 ± 16 до $173 \pm 43,7$ мин, т.е. в два раза. Примерно при тех же дозах пуфемид угнетаются ориентировочные реакции этих животных. Так, у 50% мышей они нарушаются в течение 5 мин от дозы (ТД₅₀) 110 ($66,7 \pm 181,5$) мг/кг; в период 10 мин — от дозы 185 ($132,2 \pm 262,7$) мг/кг и 15 мин — от дозы 200 ($153,8 \pm 260$) мг/кг.

При автоматической регистрации спонтанной горизонтальной двигательной активности у крыс введение пуфемид (200 мг/кг) сопровождается тенденцией к ее повышению. Заронтин в дозе 300 мг/кг увеличивал этот показатель более чем в четыре раза (табл.2).

Таблица 2

Влияние пуфемид (200 мг/кг) и заронтина (300 мг/кг) на спонтанную двигательную активность и "исследовательское" поведение подопытных крыс в тесте "открытое поле" (в каждой группе n=12)

Препарат	Спонтанная двигательная активность	"Открытое поле"		
		горизонтальные переходы	вставание на задние лапки	исследование ячеек
Контроль	68,5 (30,7+94,7)*	5±0,87	2,6±1,1	0,6±0,39
Пуфемид	95,2 (63+120)	16,6±6,7	2,4±1,3	нет эффекта
Контроль	30,5 (17,4+43,6)	10±2,6	4,5±1	3,5±1,1
Заронтин	134 (57,2+210,8)	3±1	1,1±0,6	0,16±0,16

В скобках — доверительные интервалы при $P=0,05$. Числа обозначают активность в абсолютных единицах

Более выраженное статистически значимое увеличение (трехкратное) горизонтальных перемещений под влиянием пуфемиды наблюдалось в модели поведения "открытое поле" у крыс. Вертикальная активность при этом практически не изменялась, а способность обследования ячеек глубоко угнеталась. Заронтин в аналогичных опытах был полностью лишен активирующего действия (табл. 2), и, более того, в этих опытах заронтин угнетал горизонтальные переходы животных, вставание на задние лапки и исследование ячеек.

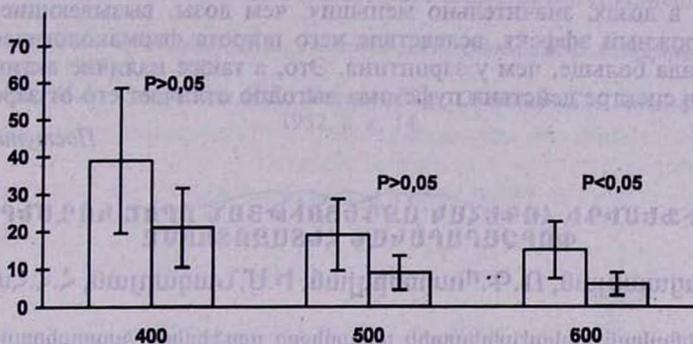


Рис. Влияние пуфемиды в различных дозах на миорелаксантное поведение мышей по тесту "наклонного стержня".

На оси ординат: время удержания мышей на стержне в сек.; на оси абсцисс — дозы пуфемиды в мг/кг; P — уровень вероятности. Незаштрихованные столбики — контрольные показатели, заштрихованные — полученные в опытах с введением пуфемиды

Повышение доз пуфемиды до 400-500 мг/кг сопровождалось недостоверным по сравнению с контролем изменением показателей миорелаксации у мышей. Лишь в дозе 600 мг/кг отмечается явление миорелаксации и неспособность животных удерживаться на стержне (рис.). В условиях "вращающегося стержня" миорелаксация обнаруживается у 50% мышей в пределах доз 400 — 500 мг/кг пуфемиды — [ТД₅₀=450(965,8+553,5)] и 500—550 мг/кг заронтина — [ТД₅₀=520(412,6+655,2)]. При сопоставлении 50% доз, вызывающих побочные миорелаксантные явления, и основного антикоразолового эффекта по подкожно-коразоловому тесту [1] видно, что пуфемид в этом отношении превосходит заронтин. Индекс защитного действия у мышей для пуфемиды составляет 5,2, а для заронтина — 3,3; ЭД₅₀ — 86 и 155 мг/кг соответственно.

Таким образом, как показали испытания, наряду с ранее описанными противосудорожными эффектами [1, 2, 3] пуфемид обладает также активностью в отношении судорог, вызываемых коразолом, пикротоксином и ТСК. Учитывая, что эти конвульсанты рассматриваются рядом исследователей как вещества, препятствующие проявлению одной из основных функций ГАМК, а именно ее способности выступать в качестве медиатора торможения, и одновременно представляют собой антиметаболиты ГАМК [6-8], можно предположить, что в эффектах пуфемиды участвует ГАМК-ергическая система. При оценке ориентировочных рефлексов у мышей и "исследовательской" реакции у крыс обнаружен также седативный эффект пуфемиды. Проявление ГАМК-ергического действия, с одной стороны, и седативного, — с другой, позволяет предположить наличие у

этого препарата анксиолитического эффекта. Кроме того, примерно на уровне противосудорожных доз проявляется способность пуфемиды потенцировать снотворное действие нембутала. Взаимодействие препарата с этим барбитуратом и стимулирование его частичной биотрансформации может свидетельствовать о возможности пуфемиды метаболизироваться [3, 9]. Об этом свидетельствуют также данные И.А.Джагацпаян с соавт. [10, 11], выделивших и идентифицировавших один из метаболитов пуфемиды у крыс.

Следует особо отметить, что побочные миорелаксантные свойства пуфемиды проявляются в дозах, значительно меньших, чем дозы, вызывающие основной противосудорожный эффект, вследствие чего широта фармакологического действия пуфемиды больше, чем у заронтина. Это, а также наличие активирующего компонента в спектре действия пуфемиды выгодно отличает его от заронтина.

Поступила 21.08.95

ՊՈՒՖԵՄԻԴԻ ՀՈՂԵՀԱԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԿՈՂՄԵՐԻ ՓՈՐՉԱՐԱՐԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Ի.Ա.Ջաղազպայանյան, Ռ.Գ.Պարոնիկյան, Ի.Մ.Նազարյան, Հ.Հ.Հակոբյան

Նոր հայրենական հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց պուֆեմիդի /պարաիզոպրոպուրիֆենիլսուլցինիմիդ/ հետ կատարված փորձարարական հետազոտությունները ի հայտ են բերել նրա թույլ արտահայտված մկանաթուլացնող կողմնակի հատկությունները, որոնք կարող են դիտվել որպես առավելություն արտասահմանյան հայտնի անալոգ զարոնիտինի համեմատությամբ: Կենդանիների մոտ բացահայտված է նաև պուֆեմիդի հակացնցումային ակտիվություն ԳԱԿԹ-բլոկատորներ եւ հակամետաբոլիտներ՝ կորագոլի, պիկրոտոսաինի եւ թիոսեմիկարբազիդի ազդեցության ժամանակ: Կողմնորոշման ռեֆլեքսների, մկների մոտ նմերոտալային քնի պոտենցման եւ առնետների մոտ հետազոտական ռեակցիայի գնահատմամբ բացահայտված է դեղամիջոցի սեղատիվ ազդեցություն:

Այս ամենը հնարավորություն է տալիս ենթադրելու պուֆեմիդի դեղաբանական ակտիվության սպեկտրում անբսիտիտիկ կոմպոնենտի առկայության մասին:

EXPERIMENTAL STUDY OF SOME ASPECTS OF PUPHEMIDE PSYCHOTROPIC ACTION

I.A.Djaghatspalian, R.G.Paronikian, I.M.Nazarian, H.H.Hakopian

The study of the psychotropic effect of the native antiepileptic drug puphemide has revealed its weak myorelaxant action in experiments on rats. It has been also established that it has anticonvulsive effect in case of convulsions caused by corasole, picrotoxin and thiosemicarbazide.

In evaluation of orientational reflexes, potentiation of nembutalic sleep in mice and "investigational" reactions in rats there have been revealed also sedative effects of puphemide.

All above mentioned allow to suppose that there exists an anxiolytic component in the spectrum of the pharmacologic activity of this anticonvulsant.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мнджоян О.Л., Аветисян С.А., Акопян Н.Е., Герасимьян Д.А., Джагацпаян И.А., Пашинян С.А. Хим.-фарм. журнал, 1983, 6, с. 757.

2. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. М., 1984.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч.1. М., 1993., с. 31.
4. Orloff M.J., Williams H.L., Pfeiffer C.C. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1949, 70, 2, 254.
5. Несунц Н.С., Аветисян С.А., Джагацянцян И.А., Аюлян Н.Е., Мнджоян О.Л. Хим.-фарм. журнал, 1983, 7, с. 801.
6. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. Л., 1977.
7. Wood J.D., Abrahams D.E. J. Neurochem., 1971, 18, 10, 1017.
8. Loscher W. Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1981, 317, 2, 131.
9. Авакумов В.М. Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, 1970, 2, с.164.
10. Джагацянцян И.А., Сулейманян Н.Е., Радионов А.П., Одабашиян Б.А., Жердев В.П. Хим.-фарм. журнал, 1988, 9, с. 1037.
11. Джагацянцян И.А., Сулейманян Н.Е., Назарян И.А., Одабашиян Б.А. Хим.-фарм. журнал, 1982, 8, с. 14.

