

Особенности психотропного спектра действия некоторых антиэпилептических препаратов

И.А. Джагацпаян, Р.Г. Пароникян, И.М. Назарян,
А. Г. Акопян, Л.В. Мхитарян

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА

375014, Ереван, Тбилисское шоссе, 26

Ключевые слова: парциальная эпилепсия, киндинговые судороги, психотропный спектр, ретроградная амнезия, противотревожное действие

В последние годы арсенал противосудорожных средств ощутимо расширился. Благодаря этому терапия больных эпилепсией стала более дифференцированной, избирательной и индивидуализированной [7–13]. Необходимо, однако, отметить, что до недавнего времени лечение этого заболевания было в основном направлено на ликвидацию припадков. Между тем известно, что тяжесть эпилепсии определяется не только количеством и характером его пароксизмов, но также и степенью психических изменений у больного. Эпилепсия, проявляющаяся малыми припадками, височная эпилепсия психомоторной, психосенсорной семиологии и эпилептические припадки автоматизма часто сопровождаются эмоциональными расстройствами: тревогой, страхом, напряжением, невротическими явлениями, нарушением памяти, что в свою очередь может приводить к эпилептическому слабоумию и деградации личности. Бензодиазепиновые анксиолитики, часто используемые в качестве противосудорожной терапии, несмотря на оказываемое в определенной мере стабилизирующее действие на поведение больного, не придают ощущения бодрости, вызывают сонливость и амнезию, что нежелательно для больных, находящихся на постоянном лечении [2,7,8,13]. Правильный выбор лекарственных препаратов является необходимым звеном в рациональной терапии эпилепсии. В связи с этим представляет несомненный интерес поиск и изучение антиконвульсантов, обладающих комбинированным психотропным эффектом.

Задачей данного исследования явилось экспериментальное изучение психотропного спектра потенциального психотропного препарата пиратидина* [1], обладающего выраженной антиконвульсивной актив-

ностью в сравнении с известными противосудорожными препаратами из разных химических классов по противосудорожному, седативному, центральному миорелаксантному, исследовательскому и антиамнестическому эффектам.

Материал и методы

Опыты проводились в дневное время при естественном освещении на 162 белых мышах-самцах (24 группы) массой 18–24 г и 181 крысах-самцах (30 группы) массой 150–220 г линии Вистар. Количество животных в контрольных и опытных сериях колебалось от 6 до 12. До опыта животные содержались в обычных условиях со свободным доступом к пище и воде. Противосудорожный, седативный, антиамнестический и миорелаксантный эффекты противосудорожных препаратов из разных химических классов – депакин, люминал, дифенин, милонтин, пуфемид, диазепам [6], пиратидин [1] исследовались на простых и сложных моделях поведения животных.

Действие препаратов на судорожные проявления оценивали на простых поведенческих методиках по предотвращению клонических судорог, вызываемых подкожным введением коразола (90 мг/кг), и тонической экстензии максимального электрошока [3,6]. Противосудорожный эффект изучался также на сложной модели парциальной эпилепсии – расклевка миндалин у крыс в хроническом эксперименте [11]. С этой целью биполярные константовые электроды вживлялись наркотизированным уретаном (1000 мг/кг, внутривенно) животным в базолатеральные амигдаллярные ядра, дорсальный гиппокамп, а индиф-

*Пиратидин (производное тиенопиранопиримидина) синтезирован под руководством д.х.н., член-корр. НАН РА А.С.Нораяна в лаборатории синтеза психотропных соединений ИТОХ и фармакологически изучен под руководством к.м.н. И.А.Джагацпаян в лаборатории психофармакологии ИТОХ, Института фармакологии РАМН и Центральном институте химии ВАН ВНР.

ферентный электрод – в носовую часть черепа. Координаты для вживления регистрирующих и раздражающих электродов определялись по атласу Пакинсона и Ватсона [14]. Эксперименты начинались спустя 1–2 недели после операции.

Раздражение наносилось посредством стимулятора постоянного тока в область амигдалы животного в течение двух недель. Параметрами раздражения были прямоугольные импульсы длительностью 1 мс, частотой 100 Гц в течение 1 сек один раз в день для получения киндлинга амигдалы. Сила раздражения подбиралась соответственно порогу для получения послеразрядов в амигдале и гиппокампе и колебалась от 200 до 400 мА.

Степень выраженности пароксизмов при раскачке определялась по модифицированной шкале Racine [16]. Биоэлектрическая регистрация производилась с помощью энцефаллографа фирмы «Медикор» (Венгрия).

О седативном действии судили по угнетению ориентировочных рефлексов в тесте залезания мышей на сетку. Центральный миорелаксанта́ный эффект оценивали по проявлению миорелаксации, нарушению координации в тесте вращающегося стержня у мышей [3,6].

Изучалось также влияние антиконвульсантов на спонтанную двигательную активность крыс в модели «открытое поле» [3]. Использовалась установка, дно которой разделено на квадраты. В течение 5 мин эксперимента определялось количество горизонтальных перемещений (пересечений квадратов) у животных опытных и контрольных групп. Вычислялась степень изменения этого параметра.

Для суждения о воздействии изучаемых антиэпилептических лекарств на мнестические функции у крыс вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим применением электросудорожного припадка в качестве амнестического фактора. Увеличение времени пребывания животных в светлом отсеке камеры в сравнении с контролем на 2-й день эксперимента свидетельствовало о наличии антиамнестического действия [3].

Методы исследования противосудорожного, седативного и миорелаксанта́ного эффектов и статистической обработки их результатов с определением 50% эффективных доз (ED_{50}) представлены нами ранее [3,6].

При исследовании в моделях киндлинга, ретроградной амнезии и «открытого поля» диазепам (2 мг/кг), фенobarбитал (20 мг/кг), фенилгидантоин (40 мг/кг), депакин (вальпроат натрия) (200 мг/кг), милонтин (феноксисукцинимид, 200 мг/кг), пуфемид (3-параизопророксифенилсукцинимид, 200 мг/кг) и пиратидин (4 мг/кг) вводились в максимально действующих терапевтических дозах. Во всех исследованиях препараты вводились внутривенно в виде

суспензии с твин-80 за 45 мин до начала тестирования. Контрольным крысам вводился эмульгатор.

Результаты и обсуждение

Из анализа данных по противосудорожным эффектам на простых моделях, представленных в табл. 1 и 2, следует, что как и многие исследуемые антиконвульсанты (люминал, милонтин, пуфемид, депакин) пиратидин предупреждает клонические судороги при подкожном введении коразола. При его введении, подобно диазепаму, обнаруживается антипароксизмальная активность, которая прослеживается как у мышей ($ED_{50} = 1,7$ мг/кг и 5 мг/кг, соответственно), так и у крыс ($ED_{50} = 2,7$ мг/кг и 0,2 мг/кг, соответственно). ED_{50} люминала составляет у мышей 7 мг/кг, а у крыс – 12,5 мг/кг. Относительно малозффективен на этой модели депакин (ED_{50} у мышей – 203 мг/кг). Дифенин практически не предупреждает судорожного действия коразола. Примерно в тех же дозах исследуемые антиконвульсанты вызывают защиту от максимальных электрических судорог. Исключение составляет пиратидин, который предупреждает развитие тонических электрических судорог в дозе 76 мг/кг у мышей и 350 мг/кг – у крыс. Эта доза значительно отдалена от антикоразоловой и свидетельствует о специфическом эффекте на модели антагонизма с коразолом. Дифенин в отношении электрошока у мышей и крыс весьма эффективен.

Из табл. 2 следует, что изучаемые препараты – люминал (20 мг/кг), милонтин (200 мг/кг), пуфемид (200 мг/кг), депакин (200 мг/кг) и диазепам (2 мг/кг) в максимально действующих дозах повышают порог электрических киндлинговых судорог на сложной модели раскочки амигдалы у крыс. Так, люминал предупреждает полностью парциальные судороги, а диазепам повышает этот порог у контрольных животных с 260 до 500 мА. Депакин, который в эксперименте на простых моделях судорог оказывал слабое противосудорожное действие, в условиях киндлинга оказывал выраженное действие и повышал порог судорог до 490 мА. Особое положение занимает пиратидин и дифенин – в дозах 4 и 40 мг/кг соответственно они слабо предупреждают киндлинговые судороги.

Все исследуемые антиконвульсанты вызывают у мышей центральные миорелаксанта́ные эффекты, что выражается в утрачивании животными способности удерживаться на вращающемся стержне. Это действие проявляется в дозах, заметно превосходящих основные противосудорожные. Ориентировочные рефлексы у животных под влиянием антиконвульсантов угнетаются примерно на том же уровне доз, в которых появляется миорелаксация, и опытные мыши, в отличие от контрольных, предпочитают свет-

лый отсек камеры темному, куда они перебираются по наклонной сетке. В отличие от этого пиратидин облада-

ет выраженным седативным эффектом уже в дозе 4,3 мг/кг (табл. 1,2).

Таблица 1

Спектр психотропной активности депакина, люминала, дифенина, милонтина, пуфемиды, диазепама и пиратидина у мышей

Препарат	Антагонизм с коразолом (ЭД-50 мг/кг)	Антагонизм с максимальным электрошоком (ЭД-50 мг/кг)	Миорелаксация (ЭД-50 мг/кг)	Угнетение ориентировочных рефлексов (ЭД-50 мг/кг)
Депакин	203 (179.6÷229.4)	280 (250.0÷310.8)	350 (331.1÷370.0)	320 (271.2÷377.6)
Люминал	12.5 (8.3÷18.7)	17.0 (14.3÷19.7)	46.0 (29.6÷71.3)	80.0 (71.6÷89.4)
Дифенин	< 800	21.0 (16.7÷26.5)	54.6 (49.7÷64.0)	75.0 (65.2÷86.3)
Милонтин	87 (60.8÷124.3)	64 (47.4÷86.4)	350 (365.1÷462.0)	200 (142.8÷280.0)
Пуфемид	86 (58.1÷127.3)	77 (52.7÷112.3)	450 (365.8÷53.0)	185 (132.8÷262.7)
Диазепам	0.5 (0.4÷0.7)	3.5 (1.7÷7.0)	2.7 (1.4÷5.5)	2.8 (2.3÷3.2)
Пиратидин	1,7 (1,05÷2,87)	76,0(47,5÷151,6)	70,0 (60,3÷81,7)	4,3 (1,7÷12,0)

Примечание. В скобках – уровни вероятности при $P = 0,05$.

В моделях парциальной эпилепсии и ретроградной амнезии препараты вводились крысам в дозах: люминал – 20, дифенин – 40, милонтин – 200, пуфемид – 200, диазепам – 2, депакин – 200, пиратидин – 4 мг/кг

Таблица 2

Спектр психотропной активности депакина, люминала, дифенина милонтина, пуфемиды, диазепама и пиратидина у крыс

Препарат	Антагонизм с коразолом (ЭД-50 мг/кг)	Антагонизм с максимальным электрошоком (ЭД-50 мг/кг)	Изменение порога киндлинговых судорог (мА) $M \pm m$	Антиамнестический эффект (время нахождения в светлой камере в сек)
Люминал	7.0 (5.4÷10.0)	7.2 (4.1÷12.6)	полное предупреждение	118.6 (69.1÷168.1)
Дифенин	700.0 (466.6÷1050)	30.0 (16.2÷55.5)	270±44.7	151.6 (82.2÷221.0)
Милонтин	50.0 (42.0÷59.5)	16.5 (12.9÷21.1)	400±40.8	98.1 (51.5÷144.7)
Пуфемид	340.0 (219.3÷527.0)	220.0 (166.6÷290.4)	600±58.1	107.0 (49.7÷164.3)
Диазепам	0.2 (0.12÷0.3)	12.0 (6.4÷22.4)	500±71.6	2.6 (1.9÷3.3)
Депакин	263,0 (232,8÷293,2)	345,0 (310,0÷385,0)	490±65.2	61.6 (45.4÷107.8)
Пиратидин	2,7 (1,04÷7,02)	350,0 (175,0÷700,0)	260±67.1	146,3 (108,4÷184,2)

Примечание. В скобках – уровни вероятности при $P = 0,05$. В моделях парциальной эпилепсии и ретроградной амнезии препараты вводились крысам в дозах: люминал – 20, дифенин – 40, милонтин – 200, пуфемид – 200, диазепам – 2, депакин – 200 и пиратидин – 4 мг/кг

Интересные закономерности отмечаются на электрошоковой модели УРПИ, имитирующей ретроградную амнезию у крыс. Из табл. 2 следует, что в отличие от диазепама люминал (20 мг/кг), милонтин (200 мг/кг), пуфемид (200 мг/кг), депакин (200 мг/кг) и пиратидин (4 мг/кг) восстанавливали утраченную память. На 2-й день эксперимента животные высиживали в светлой камере значительно продолжительнее, чем контрольные. Диазепам (2 мг/кг) не оказывал влияния на мнестические функции крыс.

Как следует из рисунка, в условиях «открытого поля» при изучении горизонтальных перемещений крыс, степени изменений показателей поведения интактных животных, получавших препараты, незначительно превосходили контрольные показатели

(введение эмульгатора), принятые за 1. Так, они составляли для люминала – 0,88, диазепама – 1,8, дифенина – 0,75, милонтина – 0,9, пуфемид – 1,2, депакина – 1,5, пиратидина – 1,7 (рис.-I). Под влиянием люминала, милонтина и пуфемид отмечается тенденция к угнетению поведения у киндлинговых крыс в сравнении с интактными животными. Дифенин, диазепам и депакин лишены этого действия (рис.-II).

При сравнении показателей горизонтальных перемещений животных с экспериментальной парциальной эпилепсией на фоне препаратов и без них наблюдается повышение степеней изменений поведения до 4; 3,6; 3,3; 3 для дифенина, диазепама, депакина и пиратидина, соответственно (рис. III).

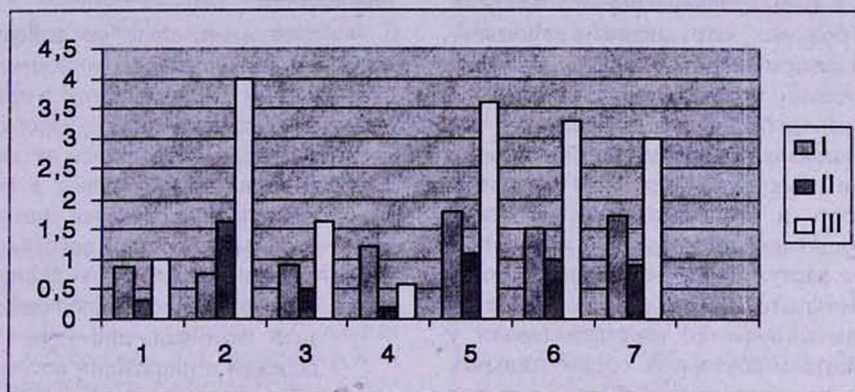


Рис. Влияние люминала 20 (1), дифенина 40 (2), милонтина 200 (3), пуфемид 200(4), диазепама 2 (5), депакина 200 (6), пиратидина 4 (7) на спонтанное поведение (горизонтальные перемещения) крыс в модели «открытое поле». На оси ординат – степень изменений горизонтальных перемещений в сравнении с контролем, принятым за единицу при $P = 0,05$

I – степень изменений показателей поведения нативных крыс, получивших препараты, в сравнении с поведением нативных животных (люминал – 0,88, дифенин – 0,75, милонтин – 0,9, пуфемид – 1,2, диазепам – 1,8, депакин – 1,5, пиратидин – 1,7);

II – степень изменений показателей поведения нативных крыс с «киндлингом», получивших препараты, в сравнении с поведением нативных животных (люминал – 0,3, дифенин – 1,6, милонтин – 0,5, пуфемид – 0,2, диазепам – 1,1, депакин – 1,0, пиратидин – 0,9);

III – степень изменений показателей поведения нативных крыс с «киндлингом», получивших препараты, в сравнении с поведением нативных животных (люминал – 1,0, дифенин – 4,0, милонтин – 1,6, пуфемид – 0,6, диазепам – 3,6, депакин – 3,3, пиратидин – 3,0).

Нативные крысы получали эмульгатор.

В результате проведенного исследования установлено, что потенциальный транквилизатор пиратидин и сравниваемые антиконвульсанты – люминал, дифенин, милонтин, пуфемид, депакин, диазепам в эксперименте на животных оказывают неоднозначное влияние на разные виды моделируемых судорог. Так, на простых тестах почти все препараты в той или иной степени предотвращают коразоловые и электрошоковые судороги. Исключение составляет дифенин, который активен только по тесту «максимальный электрошок».

Своеобразно ведет себя депакин, противосудорожная активность которого на этих моделях слабо выражена, и пуфемид, защитное действие которого более значимо проявляется у мышей.

Показано, что в отличие от всех антиконвульсантов пиратидин и, в какой-то степени диазепам, обладают избирательным антикоразоловым действием, в одних и тех же дозах предотвращая как клонические коразоловые, так и тонические электрошоковые судороги у животных. Следует отметить также, что антикоразоловый

эффект наиболее выражен у диазепама и пиратидина, что свидетельствует о выраженном транквилизирующем их действии [13].

Интересные закономерности установлены на модели парциальных судорог (киндлинга) у крыс. Показано, что все изучаемые препараты, в том числе и депакин, снижают пороги судорог у экспериментальных животных. Исключение составили дифенин и пиратидин, которые в используемых дозах (40 и 4 мг/кг) не оказывали влияния на судороги. Полученные данные коррелируют с наблюдениями Racine [16] относительно того, что дифенин действует слабее при раскочке миндалины и лучше – при судорогах, вызванных раскочкой неокортекса. Обнаруженные эффекты, возможно, связаны с участием в патогенезе этих пароксизмов возбуждающих аминокислот [9,12, 13.]

В настоящее время имеется достаточно сведений относительно того, что парциальная форма эпилепсии сопровождается у больных затрудненным запоминанием и ментальной заторможенностью [2,7,13]. В связи с этим примечательно, что все отобранные для испытаний антиконвульсанты, кроме диазепама, в той или иной степени проявляли наряду с активностью в отношении киндлинговых судорог также и антиамнестическую активность и восстанавливали память у животных с электрошоковой ретроградной амнезией.

Особый интерес заслуживают результаты, полученные по тесту «открытого поля» у крыс. Так, если люминал, милонтин и пуфемид восстанавливали у киндлинговых животных показатель горизонтальных перемещений всего до контрольных величин, то под влиянием диазепама, депакина, дифенина и пиратидина имело место его увеличение в несколько раз, что свидетельствовало об активации поведения. Изменение поведения у модельных крыс с парциальной эпилепсией под воздействием диазепама коррелирует с ранее опубликованными нами данными. Введение этого транквилизатора крысам в условиях создания простой модели тревожности приводило к учащению переходов животных из одной камеры в другую при

получении накануне эксперимента электрического раздражения в одном из отсеков [3]. В связи с этим можно думать, что помещение крыс в анксиогенные условия новизны «открытого поля» после получения очередной киндлинговой стимуляции амигдалы, по-видимому, приводит к усилению тревожности у этих животных, что предупреждается диазепамом [4]. Подобно этому классическому транквилизатору проявляли себя также дифенин, депакин и пиратидин, активизируя поведение животных в «открытом поле». Сходство этих препаратов с диазепамом по проявлению антитревожного эффекта позволяет предполагать наличие в механизме действия депакина и пиратидина, подобно транквилизаторам, возможной роли лигандно-рецепторного связывания с ГАМК-рецепторами [10,15].

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

- пиратидин, подобно известным антиконвульсантам люминалу, милонтину, пуфемиду, депакину и диазепаму, предупреждает коразоловые и электрошоковые судороги как у мышей, так и у крыс, однако лишен активности в отношении киндлинговых судорог в модели парциальной эпилепсии – раскочка миндалины. Дифенин не обладал защитным действием в отношении как коразоловых так и киндлинговых судорог;
- у крыс с ретроградной электрошоковой амнезией люминал, дифенин, милонтин, пуфемид, депакин и пиратидин восстанавливали утраченную память;
- предварительное введение пиратидина, дифенина и депакина крысам с хроническими киндлинговыми судорогами сопровождалось в условиях «открытого поля» активацией спонтанных горизонтальных перемещений животных, что, по-видимому, обуславливается наличием антитревожного эффекта этих препаратов подобно диазепаму.

Поступила 18.11.05

Որոշ հակաէպիլեպտիկ դեղանյութերի հոգեմետ ազդեցության առանձնահատկությունները

Ի.Ա. Զաղապանյան, Ռ.Գ. Պարոնիկյան, Ի.Մ. Նազարյան, Շ.Ն. Հակոբյան,
Լ.Վ. Մխիթարյան

Բացահայտված է, որ պոտենցիալ հոգեմետ դեղամիջոց պիրատիդինը հայտնի հակացնցումային դեղամիջոցների՝ լյումինալի, միլոնտինի, պուֆեմիդի, դեպակինի և դիազեպամի նման օժտված է կորագոլային ցնցումների հանդեպ ամտագոհիզմով: Նա, ինչպես և բոլոր ուսումնասիրված հակաէպիլեպտիկները, կանխում է էլեկտրաշոկային էքստենզիան, սակայն

քերականիկ դրոգաներով չի ազդում առնետների մոտ կինդլինգային ցնցումների խրոնիկական մոդելի վրա: Միաժամանակ ռետրոգրադ էլեկտրաշոկային ամնեզիայով կենդանիների մոտ պիրատիդինը, ի տարբերություն դիազեպամի, վերականգնում է կորցրած հիշողությունը: Հետաքրքիր է նշել, որ պիրատիդինի ներմուծումը «կինդլինգային» առնետներին ուղեկցվում է,

ինչպես և դիագնոստիկական հետազոտություններում սպոնտան հոգե-
զոհման տեղաշարժերի ակտիվացմամբ «բաց
դաշտ» մոդելի պայմաններում, ինչը կարող է պայմա-

նակորված լինել պոստենցիալ հոգեմետ դեղամիջոցի
հակատազնապային էֆեկտի առկայությամբ:

The peculiarities of psychotropic spectrum of some antiepileptic drugs

I.A.Jagatspanyan, R.G.Paronikyan, I.M.Nazaryan,
A.G. Hakopyan, L.V. Mkhitarian

The investigations of psychotropic spectrum of lumenal, diphenin, milontin, pufemide, depakine, diazepam and potential psychotropic drug pyrathidine have shown that all drugs mainly prevent "kindling seizures" in rats on the chronic electroencephalographic model of partial epilepsy - "tonic's swing". Antagonism with corazol (pentylentetrasol) and electroshock was also observed. The possibility of implication of exciting amino acids is

expected in the mechanism of this action. It was also demonstrated that anticonvulsants, except diazepam restore the retrograde electroshock amnesia in tested animals with lost memory. The use of diazepam, diphenin, depakine in kindling rats was accompanied by stimulation of spontaneous horizontal motor activity in the "open field" model, which may be caused by antitroubling effect of these drugs.

Литература

1. Авторское свидетельство СССР № (3669489/04/166666 от 14.02.1984г.), Б.И. РФ № 4, с.266, 1996. Авторы: Норавян А.С., Оганисян А.Ш., Григорян Г.О., Варта-
нян С.А., Джагацпаян И.А., Акопян А.Г., Акопян
Н.Е., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Вальдман А.В.
2. Болдырев А.И. Журн. неврол. и психиатр, 1998, 7, с. 9.
3. Джагацпаян И.А., Асрян А.Б. Эксперим. и
клин.фармакол., 1994, 57(1), с. 5.
4. Калугин А.В., Нуца Н.А. Эксперим. и клин.фармакол.,
1998, 5, с. 69.
5. Машковский М.Д. В кн.: Лекарственные средства,
изд.13-е. Харьков, 1998.
6. Шкулев В.А., Абовян Л.С., Джагацпаян И.А. и др.
Хим.фарм.ж., 1980, 2, с. 20.
7. Benbadis R., Tatum W.O. Am.Family Physician, 2001, 1,
p.1.
8. Benbadis S.R., Tatum W.O., Vale F.L. Neurology, 2000,
55, p.1780.
9. Fraser C.M., Sills G.J., Forrest G. et al. British
J.Pharmacol., 1999, 126, p.1634.
10. Gallager D.W., Mallorga P., Tallman Y.F. Brain Res.,
1980, 189, p.209.
11. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. Exp. Neurol.,
1969, 25, 295.
12. Meldrum B.S. Clin.Sci., 1985, 68, c.113.
13. Melmon K.L., Morelli H.F. Clinical Pharmacological Basic
Principles Therapeutics. Fourth Ed., Mc-RAW- Hill. Medi-
cal Publishing Division, 2000, p. 489.
14. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain. In: Stereotaxis Coor-
dinates. 2-th ed., Academic Press, Sydney, 1986.
15. Perio A., Jung M., Benabde H. et al. Neurosci.Lett., Suppl.,
1995, 22, p. 339.