

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЕТО-ПАНТОИЛАМИНОБУТИРАТА КАЛЬЦИЯ И ПАНТОГАМА: ИЗУЧЕНИЕ СЕДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ

А. Л. Караев, Г. С. Козлова, Т. Н. Смирнова, В. И. Гунар¹

Проведено сравнительное изучение нового соединения кето-пантоиламинобутирата кальция и пантогама. Установлено, что кето-пантоиламинобутират кальция обладает более выраженной седативной активностью по ряду тестов (спонтанная двигательная активность, взаимодействие с барбитуратами и др.) и обладает рядом преимуществ по сравнению с пантогамом. Незначительное изменение химической структуры привело к существенному снижению эффективных доз.

Ключевые слова: кето-пантоиламинобутират кальция, пантогам, седативная активность

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное количество ноотропных препаратов, используемых в настоящее время (пирацетам, пантогам, пикамилон, мексидол, нооклерил и др.) [1, 7, 9], поиск новых лекарственных средств, способствующих восстановлению или улучшению метаболических процессов в тканях мозга человека, остается одной из важнейших задач фармакологии.

Опыт клинического применения психотропных и, особенно, ноотропных препаратов свидетельствует, что наиболее перспективным такой поиск оказывается среди веществ, близких по химической структуре к естественным метаболитам нервной ткани. Именно к этой группе относится пантогам (гомопантотенат кальция, пантоиламинобутират кальция) [4].

Более чем двадцатилетний срок его использования в клинической практике позволяет говорить о высокой эффективности пантогама как в качестве самостоятельного лекарственного средства, так и в комбинированной терапии с другими препаратами при лечении различных психических и неврологических заболеваний. Он широко применяется в педиатрической психиатрической практике у детей разного возраста с патологией нервной системы [2, 5]. Несколько реже его рекомендуют при лечении психических и нервных заболеваний у лиц зрелого возраста с резидуальными органическими поражениями мозга, а также у пожилых пациентов при последствиях мозговых инсультов, болезни Альцгеймера, сенильных и пресенильных психозах и др. [6].

Недостатком пантогама является низкий терапевтический индекс, что ограничивает возможность применения высоких доз и создает угрозу возникновения токсических побочных эффектов, особенно нежелательных у детей. С целью создания более безопасного лекарственного средства и не менее эффективного, чем пантогам при лечении неврологических и психи-

ческих заболеваний, осуществлена модификация его структуры — синтезирован кето-пантоиламинобутират кальция [8] и проведено исследование седативной активности нового соединения по ряду тестов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейротропную активность кето-пантоиламинобутирата кальция (КПА-Са) изучали общепринятыми методами в опытах на белых беспородных мышах обоего пола со средней массой тела 20 ± 2 г в сравнении с пантогамом.

Регистрацию спонтанной двигательной активности (СДА) проводили по методике Knoll в модификации К. С. Раевского и В. А. Тимофеева. Двигательную активность мышей измеряли в течение 60 мин с 15-минутными интервалами в автоматическом 40-канальном актометре. Исследуемые вещества и физиологический раствор (контрольным животным) вводили внутривенно за 1 ч до начала опыта.

Способность исследуемого вещества нарушать ориентировочные рефлексы животных изучали по тесту “подъем на наклонную сетку”. Для выявления нарушений координации движений и равновесия, атаксии использовали методику “вращающегося стержня”. Подопытных мышей помещали на горизонтальный стержень диаметром 2 см и скоростью вращения 5 об/мин. Регистрировали количество животных, способных в течение 2 мин удерживать равновесие на стержне.

О продолжительности снотворного действия барбитуратов (гексобарбитал 100 мг/кг, барбитал-натрий 250 мг/кг, внутривенно) судили по времени утраты животными рефлекса переворачивания до его восстановления. Барбитураты вводили мышам через 30 мин после инъекции изучаемого вещества.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента по программе “Turbo-dost5”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По тесту СДА КПА-Са снижает локомоторную активность у подопытных животных, причем примерно

¹ Лаборатория фармакологии (зав. — А. Л. Караев) ФГУП Государственный научно-исследовательский институт витаминов, Москва, 117820, Научный п-д, 14-А.

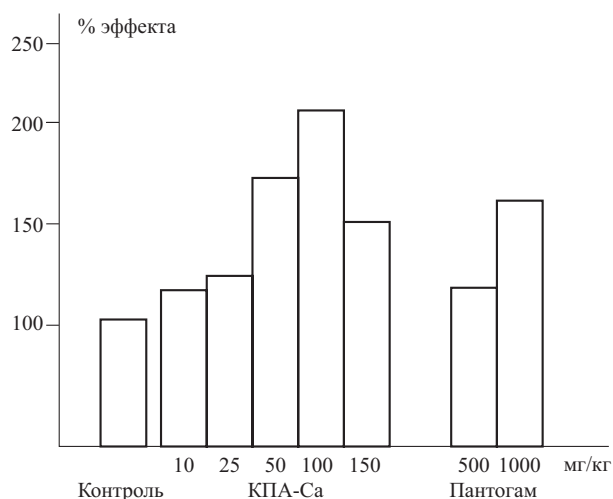
равный в количественном отношении эффект препарата был выявлен в дозе 10 мг/кг, у пантогама — в дозе 500 мг/кг (уменьшение числа пробежек на 23,7 и 25,2 % соответственно). Наиболее выражено КПА-Са угнетал двигательную активность мышей в дозе 150 мг/кг — на 69,9 % по сравнению с уровнем контроля. Подобный эффект пантогам проявлял в дозе 1000 мг/кг (табл. 1).

Расчет средних эффективных доз (DE_{50}), проведенный по данному тесту, выявил существенное различие между ними — более чем в 10 раз. DE_{50} для КПА-Са составила $70,4 \pm 8,8$ мг/кг, для пантогама — $765 \pm 83,2$ мг/кг.

При изучении ориентировочных реакций (ОР) по тесту “подъем на наклонную сетку” установлено, что КПА-Са в диапазоне доз от 0,1 до 150 мг/кг (т.е. оказывающих заметный фармакологический эффект) не нарушает ориентировочно-исследовательское поведение животных. В отличие от него, пантогам угнетал ОР у мышей. Максимальный эффект развивался спустя 60 мин после введения препарата, а DE_{50} по данному тесту составила 680 ± 125 мг/кг.

Исследование влияния КПА-Са на мышечную силу и координацию движений по методу “вращающегося стержня” показало, что вещество в том же диапазоне доз не вызывало у животных атаксии, миорелаксации и нарушения координации движений в течение всего срока наблюдения (3,5 ч). В то же время пантогам в дозах свыше 300 мг/кг нарушал координацию движений. Максимальный эффект развивался спустя 30 мин, а восстановление координации движений и мышечной силы происходило к 1,5 часам после введения препарата [3].

При изучении влияния КПА-Са на снотворные эффекты барбитуратов установлено, что он заметно пролонгирует их действие. На фоне введения барби-



Влияние КПА-Са и пантогама на длительность сна, вызванного барбитал-натрием.

тал-натрия эффект препарата в дозах 25, 50 и 100 мг/кг превышал на 126,5, 95,1 и 129,3 % соответственно длительность сна контрольных животных (рисунок). Одновременно КПА-Са ускорял наступление бокового положения у мышей на 30,4–38,6 % по сравнению с контрольными показателями. Аналогичные результаты были получены при применении гексобарбитала. Препарат дозозависимо увеличивал продолжительность сна у подопытных животных. Максимальный эффект был выявлен в дозе 100 мг/кг, где превышение над временем в контроле составило 102,4 %. Как и в случае с барбитал-натрием, дальнейшее увеличение дозы не привело к возрастанию эффекта. Однако на модели гексобарбиталового сна КПА-Са практически не влиял на время наступления бокового положения. Данный показатель колебался в пределах $\pm 4,2$ % от уровня контроля (табл. 2).

Ранее проведенные исследования пантогама по тесту взаимодействия с барбитуратами показали, что в

Таблица 1. Влияние КПА-Са и пантогама на спонтанную двигательную активность у мышей

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее число перемещений за 60 мин	Изменение действительной активности, %
Контроль	—	$632,8 \pm 35,2$	100
КПА-Са	10	$482,8 \pm 101,8$	76,3
	25	$369,1 \pm 68,7^{**}$	58,3
	50	$338,9 \pm 74,5^{**}$	53,6
	100	$270,4 \pm 75,3^{**}$	42,7
	150	$190,6 \pm 28,2^{***}$	30,1
Контроль	—	$524,0 \pm 99,2$	100
Пантогам	500	$392,0 \pm 107$	74,8
	1000	$176,0 \pm 116^*$	33,6

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия статистически достоверны при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 2. Влияние КПА-Са и пантогама на длительность сна мышей, вызванного гексобарбиталом

Препарат	Доза, мг/кг	Длительность сна, мин ($M \pm m$)	Изменение продолжительности сна, %
Гексобарбитал	100	$46,3 \pm 2,3$	100
КПА-Са	10	$67,2 \pm 4,3^{**}$	145,1
	25	$60,6 \pm 1,9^{***}$	130,9
	50	$70,7 \pm 3,1^{***}$	152,7
	100	$93,7 \pm 4,3^{***}$	202,4
	150	$86,4 \pm 4,0^{***}$	186,6
Гексобарбитал	100	$29,8 \pm 8,4$	100
Пантогам	500	$42,2 \pm 10,2$	142
	1000	$59,9 \pm 8,6^{**}$	201

дозах ниже 250 мг/кг препарат практически не влиял на длительность сна, вызванного этими агентами. В дозе 500 мг/кг он усиливал эффект гексобарбитала на 40 %, а барбитал-натрия — на 20 % [3].

DE₅₀, рассчитанная по тесту взаимодействия с гексобарбиталом, для КПА-Са равна $38,1 \pm 5,4$ мг/кг, для пантогама — $655 \pm 76,3$ мг/кг.

Таким образом, результаты изучения фармакологической активности КПА-Са по тестам нейрофармакологического скрининга свидетельствуют о наличии у него выраженной седативной активности. Препарат уменьшает СДА, увеличивает время пребывания животных в боковом положении на фоне применения барбитуратов. Вместе с тем он не угнетает ориентировочные реакции, не нарушает координацию движений у животных, что служит основанием для предположения о возможном отсутствии у него побочных эффектов в исследованном диапазоне доз.

Следует отметить, что по всем исследованным нейрофармакологическим тестам КПА-Са проявил сходное с пантогамом действие, что предполагалось заранее, но показал более высокую активность: его эффекты проявлялись в значительно более низких дозах — в 10–20 раз ниже, чем у пантогама. Это позволяет предполагать, что КПА-Са легче проникает через гемато-энцефалический барьер и обладает определенным “сродством” к мозговой ткани.

COMPARATIVE INVESTIGATION OF CALCIUM KETOPANTOYLAMINO BUTYRATE AND PANTOGAM: TRANQUILIZER ACTIVITY

A. L. Karaev, G. S. Kozlova, T. N. Smirnova, and V. I. Gunar

State Research Institute of Vitamins, Nauchnyi Proezd 14a, Moscow, 117820 Russia

Comparative study of the sedative (calming) properties of the new drug calcium ketopantoylaminobutyrate (Ca-КПАВ) and the reference drug pantogam (calcium homopantotenate) showed that the newly synthesized compound produces a more pronounced calming action in several standard neuropharmacological tests (spontaneous motor activity, barbiturate antagonist, etc.) and exhibits some additional advantages. Thus, a slight modification of the chemical structure made possible a significant reduction in the effective drug dose.

ВЫВОДЫ

1. Кето-пантоиламинобутират кальция обладает выраженной седативной активностью по ряду нейрофармакологических тестов.

2. Кето-пантоиламинобутират кальция в отличие от пантогама не угнетает ориентировочные реакции и не нарушает координацию движений у подопытных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, И. И. Горайнова, *Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии*, Москва (2002).
2. Л. А. Ермолина, А. А. Кашникова, Ю. Б. Коваленко и др., *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), с. 53–57.
3. А. Л. Караев, М. А. Ковлер, В. М. Авакумов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(3), 11–14 (1992).
4. В. М. Копелевич, Т. Д. Мариева, В. И. Гунар и др., *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), сс. 7–13.
5. О. И. Маслова, В. И. Щелковский, *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), сс. 50–52.
6. А. П. Музыченко, *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), сс. 14–22.
7. *Нооклерин — новый отечественный ноотроп: науч. обзор*, Москва (2002).
8. Патент РФ № 2045515 от 30.06.93 г.
9. *Пикамилон в современной неврологической и психиатрической практике: Материалы конф.*, Москва (1994).

Поступила 19.01.04