

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะและกลไกการออกฤทธิ์ด้านชักของสาร (เอ็น-ไฮ ดรอกซี เมทิล)-2-ไพโรพิลเพ็นทามายด์ ซึ่งเป็นอนุพันธ์ใหม่ของกรดวาลโปรอิก (วีพีเอ) ที่มีฤทธิ์ด้านชัก เมื่อเปรียบเทียบกับ วีพีเอ พบว่า สาร เอชพีพี ออกฤทธิ์ด้านชักได้เร็วกว่าและแรงกว่าวีพีเอแต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่สั้นกว่า ในขณะที่ความเป็นพิษต่อการทำงานของประสานกันของกล้ามเนื้อลายของสารทั้งสอง แม้จะอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันในระยะแรก แต่ความเป็นพิษจากวีพีเอจะอยู่ได้นานกว่าความเป็นพิษจาก สารเอชพีพีที่ซึ่งค่อย ๆ ลดลงพร้อม ๆ กับฤทธิ์ด้านชัก เช่นเดียวกันกับวีพีเอ เมแทบอลิซึมของสารเอชพีพี น่าจะเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไซโตโครมพี 450

เมื่อศึกษาต่อไปถึงผลของสารเอชพีพี ต่อระดับของสารสื่อประสาทที่เป็นกรดอะมิโน อันได้แก่ กลูตาเมต แอสพาร์เตต กลัยซีนและกาบา ในเปลือกสมองของหนูแรทในขณะตื่น โดยวิธีไมโครไดอะลิส พบว่าสารเอชพีพี ในขนาด 80 และ 160 มก/กก น้ำหนักตัว มีฤทธิ์ทำให้ระดับของกลูตาเมตในเปลือกสมองของหนูแรทในขณะตื่นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในขณะที่จะพบการลดของกลูตาเมตเฉพาะแต่ในกลุ่มของหนูแรทที่ได้รับ วีพีเอในขนาดสูง (440 มก/กก น้ำหนักตัว) เท่านั้น

เมื่อศึกษาฤทธิ์ของสารดังกล่าวที่มีต่อตัวรับชนิด กาบา เอ กลัยซีน และเอ็นเอ็มดีเอ ในเซลล์ประสาทที่แยกได้ทันทีจากฮิปโปแคมปัสของหนูแรท โดยการวัดกระแสทั้งหมดที่ไหลผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท พบว่าสารเอชพีพีไม่มีผลโดยตรงในการที่จะทำให้เกิดกระแสไหลผ่านเข้าเซลล์ประสาทปิรามิดที่แยกได้ทันทีจากฮิปโปแคมปัสของหนูแรท และไม่มีเปลี่ยนแปลงการตอบสนองที่ผ่านตัวรับชนิดกาบา เอ กลัยซีน และเอ็นเอ็มดีเอ

จากผลการศึกษาดังกล่าวมาข้ามต้นนี้ อาจกล่าวได้ว่าสารเอชพีพีเป็นอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์ด้านชักที่แรงกว่าแต่มีข้อด้อยกว่าวีพีเอคือ มีระยะเวลาออกฤทธิ์ที่สั้นกว่า และน่าจะมีกลไกการออกฤทธิ์ด้านชักโดยการลดระดับกลูตาเมตซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้นในสมอง ควรจะมีการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีเพื่อให้ได้สารที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ด้านชักนานกว่านี้

The purpose of the present investigation was to study profiles and mechanisms of anticonvulsant activity of N-Hydroxymethyl-2-propylpentamid (HPP), a newly synthesized valproic analogue. In comparison to VPA, HPP possessed a stronger but of shorter duration than those exhibited by VPA. Neurotoxicity on motor co-ordination of HPP gradually decreased whereas those of VPA was rather persistent. Cytochrome P 450 seemed to be involved in the metabolic pathway of both HPP and VPA.

Further study on the level of brain amino acid neurotransmitters namely, glutamate, aspartate, glycine and GABA of freely moving rats was investigated by microdialysis technique. Significant decreases in the level of cortical glutamate, an excitatory amino acid neurotransmitter, was noted in both of HPP-treated groups whereas a reduction of glutamate was observed in rats only those receiving high dose (440 mg.kg B.W.) of VPA.

Furthermore, the effects of HPP on GABA_A, glycine and NMDA receptors in acutely dissociated rat hippocampal neurons, using the whole-cell application of the patch clamp techniques, was also investigated. HPP did not directly elicited inward currents in acutely dissociated rat hippocampal neurons. Additionally, GABA_A, glycine and NMDA currents were unaltered by HPP.

The present studies identified HPP as a more potent anticonvulsant than its parents compound. Reduction of brain glutamate which is an excitatory neurotransmitter seemed to underlie its anticonvulsant activity. Further structural modification should be carried out to improve the duration of action of HPP.