

Підставляючи розраховане раніше значення d_1 у рівняння (6), отримали, що оптимальна доза ВІТІН-1 дорівнює 114,9 мг/кг. Аналогічно було розраховано й оптимальний час введення координаційної сполуки, що вивчається, — через 20,43 хв від моменту перев'язування загальних сонних артерій.

Використовуючи величини d_1 і d_2 як змінні у рівнянні (2), ми отримали розрахункову виживаність тварин в умовах ішемічного інсульту при введенні ВІТІН-1 в обчисленому режимі дозування, яка становила 68,46 %. Для підтвердження адекватності отриманих даних нами була проведена додаткова серія досліджень з вивчення виживаності тварин в умовах експерименту при введенні ВІТІН-1 у розробленому режимі дозування. При цьому було встановлено, що виживаність виявилася приблизно на рівні розрахункової і становила 75 %, що є вельми аргументованим підтвердженням адекватності розробленого нами режиму дозування потенційного церебропротектора.

Таким чином, у результаті проведених комплексних фармакометричних досліджень доведено, що оптимальна протиішемічна активність ВІТІН-1 реалізується при його внутрішньоочеревинному введенні дозою 114,9 мг/кг через 20,43 хв після моделювання тотальної ішемії головного мозку, що забезпечує максимальну виживаність тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вінічук С. М.* Ішемічний інсульт: еволюція поглядів на стратегію лікування / С. М. Вінічук, Т. М. Черненко. — К.: ТОВ «Космополіс», 2003. — 120 с.
2. *Гусев Е. И.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стахановская // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 8. — С. 4-10.

3. *Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання* / В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рісухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 1. — С. 15-19.

4. *Чадова Л. В.* Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності / Л. В. Чадова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод рекомендації* / під ред. чл.-кор. АМН України А. В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.

6. *Лук'ячук В. Д.* Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В. Д. Лук'ячук, О. А. Коробков, Д. С. Кравець // Ліки. — 2000. — № 4. — С. 91-94.

7. *Лук'ячук В. Д.* Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протиішемічної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'ячук, Є. В. Ткаченко, Д. С. Кравець // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 77-82.

8. *Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з ніотиновою кислотою* / О. Д. Немятих, І. Й. Сейфулліна, А. П. Гудзенко, Д. С. Кравець // Фармацевтичний журнал. — 2002. — № 4. — С. 86-90.

9. *Рафаєлес Е. Е.* Деякі методи планування математичного аналізу біологічних експериментів / Е. Е. Рафаєлес, Н. І. Ніколаєв. — К.: Наук. думка, 1971. — 157 с.

10. *Кравець Д. С.* Розробка дозового режиму комбінованого вживання силібору з ацетатом α -токоферолу при інтоксикації динітроортокрезолом / Д. С. Кравець // Український медичний альманах. — 1999. — Т. 2, № 4. — С. 73-75.

11. *Лук'ячук В. Д.* Розробка оптимального режиму дозування тіотріазоліну при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравець // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 177-181.

УДК 615.217:616.8-009.614:616-001.17-092.9

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур

АНАЛГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ СПАЗМОЛІТИКІВ ПРИ НОЦИЦЕПТИВНИХ ПОДРАЗНЕННЯХ ТЕРМІЧНОГО ХАРАКТЕРУ

Дніпропетровська державна медична академія

Біль — фізіологічний феномен, що інформує нас про шкідливі ушкоджуючі впливи, які несуть потенційну небезпеку для організму. Ноцицепція являє собою як попереджувальну, так і захисну систему.

Нині найбільш популярним є таке визначення болю: «Біль — це неприємне відчуття та емоційне хвилювання, яке виникає у зв'язку з існуючою чи потенційною загрозою ушкодження тканин чи що відображається

термінами такого ушкодження» [1].

Протягом останніх 10–15 років результати епідеміологічних досліджень розповсюдженості ноцицептивних проявів переконливо доводять значне зрос-



тання кількості хворих, які часто страждають як від гострих, так і рецидивних головних і вісцеральних болів, різноманітних больових синдромів скелетно-м'язового та нейрогенного походження. Подібна тенденція зберігається, незважаючи на появу за останні роки на фармацевтичному ринку України значної кількості нових лікарських препаратів анальгезуючої дії. Тривале використання будь-яких антиноцицептивних засобів призводить до медикаментозних ускладнень, нерідко небезпечних не тільки для здоров'я, але і для життя пацієнтів [2]. Серед широко вживаних медикаментів болезаспокійливої дії певним визнанням користуються комбіновані й індивідуальні засоби спазмолітичної дії, наприклад, дротаверин, папаверин, баралгін та ін. Вважається, що їхня анальгетична дія сприяє усуненню спазмів гладкої мускулатури, які спричинюють перцепцію болю [3].

Що стосується болю, не пов'язаного зі спазмом, то вивчення ефективності спазмолітичних засобів у даному випадку обмежено окремими фрагмен-

тарними повідомленнями [4]. Саме це питання ми вирішили розглянути в даній роботі.

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень ми обрали болі термічного генезу, які дають можливість реєструвати захисну реакцію (облизування лап мишею), яка формується на рівні супрасегментарних механізмів інтеграції больової перцепції.

Нами були досліджені класичні спазмолітики: дротаверин (Chinoïn, Угорщина), папаверину гідрохлорид («Дарниця», Україна), бендазол (дибазол) («Дарниця», Україна) та платифіліну гідротартрат («Здоров'я», Україна) — щодо динаміки зміни больового порога в тесті «гарячої пластини» (“hot plate”). Тварин, білих нелінійних мишей, масою 20–25 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію [5; 6], поміщали на металевий майданчик, що був зафіксований на ультратермостаті “Specol-10” (Німеччина), де автоматично підтримується температура 55 °С. Больовий поріг (у секундах) оцінювали за латентним періодом

первинної захисної реакції (трижожне збудження, швидке відсмикування й облизування лап, підстрибування). Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили такі препарати: дротаверин (6 мг/кг), папаверину гідрохлорид (9 мг/кг), бендазол (2 мг/кг) та платифіліну гідротартрат (0,6 мг/кг), а також налоксон (1 мг/кг); контрольної — дистильовану воду в об'ємі 1 мл/кг. Реєстрацію больового порога проводили у вихідному стані та через 30, 60, 90 та 120 хв після введення засобів, що досліджувалися [7; 8]. Наявність опіатергічного компонента визначали введенням налоксону за 30 хв до ін'єкції вищевказаних препаратів.

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [9].

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні спазмолітичних лікарських засобів ми отримали такі дані (таблиця). Найбільш виражений анальгетичний ефект проявив папаверину гідрохлорид (рис. 1) уже на

Таблиця

Динаміка зміни порога больової чутливості мишей (метод «гарячої пластини») при введенні спазмолітиків на фоні налоксону

Препарат	Доза, мг/кг	n	Вихідний стан	Час досліду, хв			
				30	60	90	120
Фізіологічний розчин (контроль)	0,1 мл/100 г	18	13,3±0,8	15,80±1,01	13,80±0,43	12,2±0,4	9,83±0,54
Папаверину гідрохлорид	9	6	11,16±0,65	15,16±1,95	17,30±1,68*	14,83±1,53*	13,33±1,49
Папаверину гідрохлорид на фоні налоксону**	9	6	8,5±0,5	10,16±0,87	13,83±0,47*	12,83±1,85*	11,50±1,05*
Дротаверин	6	6	15,00±0,73	21,83±1,85*	22,3±1,6*	19,5±1,2*	14,50±1,47
Дротаверин на фоні налоксону**	6	6	13,30±0,88	19,30±2,21*	20,80±2,79*	14,50±2,07	12,80±1,81
Бендазол	2	6	11,70±0,71	12,83±1,53	15,00±0,51*	17,50±1,66*	14,00±1,15
Бендазол на фоні налоксону**	2	6	9,16±0,60	12,33±1,14*	13,83±1,70*	14,16±1,95*	11,16±1,27
Платифіліну гідротартрат	0,6	6	11,00±0,51	14,16±1,70*	17,00±2,55*	14,83±2,32	10,5±0,5
Платифіліну гідротартрат на фоні налоксону**	0,6	6	15,80±1,72	18,83±1,99	20,30±1,83*	24,23±3,74*	21,36±3,06
Налоксон	1	6	17,50±1,23	18,66±1,90	19,60±1,81	16,00±1,23	15,00±1,26

Примітка. * — вірогідні відмінності щодо вихідного стану, P<0,05; ** — налоксон використовувався дозою 1 мг/кг за 30 хв до введення спазмолітика; n — кількість тварин.



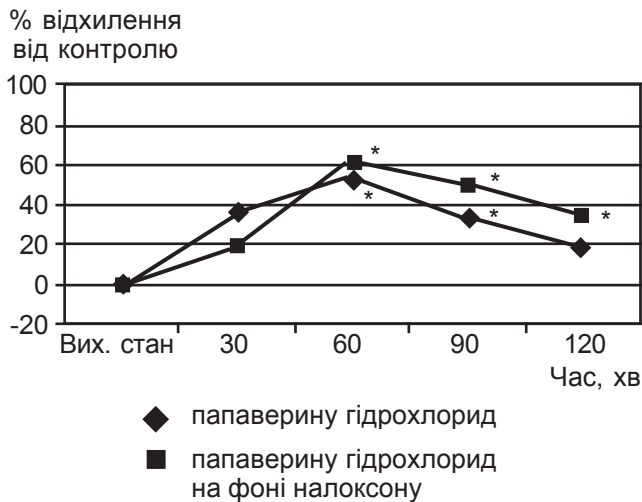


Рис. 1. Вплив папаверину гідрохлориду (9 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; * — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ($P \leq 0,05$)

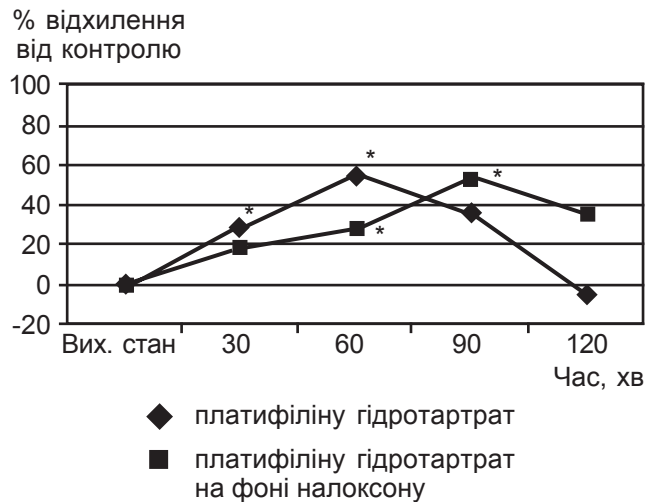


Рис. 2. Вплив платифіліну гідротартрату (0,6 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; * — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ($P \leq 0,05$)

30-й хвилині (35,5 %; $P \leq 0,05$) з максимумом на 60-й хвилині (55 %; $P \leq 0,05$) порівняно з вихідним станом. Наступним за вираженістю ефекту був платифіліну гідротартрат (рис. 2). У досліджуваній дозі на 30-й хвилині він вірогідно збільшував анальгезію на 28,7 % ($P \leq 0,05$), а на 90-й хвилині проявляв максимальний антиноцицептивний ефект (54,5 %; $P \leq 0,05$). Дещо нижча антиноцицептивна активність виявлена у бендазолу (рис. 3), який вірогідно проявив антиноцицепцію через годину — 28,2 % ($P \leq 0,05$), після чого його

активність зростає і дорівнювала на 90-й хвилині 49,6 % ($P \leq 0,05$). Таку ж тенденцію виявив дротаверин, який уже через півгодини проявив анальгезію (45,5 %; $P \leq 0,05$) (рис. 4), з максимумом на 60-й хвилині (48,7 %; $P \leq 0,05$).

Таким чином, ми дійшли висновку, що досліджувані класичні спазмолітики спричинюють антиноцицептивний ефект, який виражається у підвищенні порога термічного болю.

Особливо важливим є питання про механізм антиноцицептивного ефекту класичних

спазмолітиків при болях, не пов'язаних із спастичними станами. У даній роботі ми вирішили виявити наявність зв'язку анальгезії з впливом на опіатергічну систему. Спостереження показали, що введення налоксону за 30 хв до ін'єкції досліджуваних препаратів не виявляло істотного впливу на болезаспокійливі ефекти спазмолітичних засобів. Так, папаверину гідрохлорид проявляв пік знеболювання через годину (62,7 %; $P \leq 0,05$) (див. рис. 1), після чого його активність знижувалася та становила на 90-й хвилині

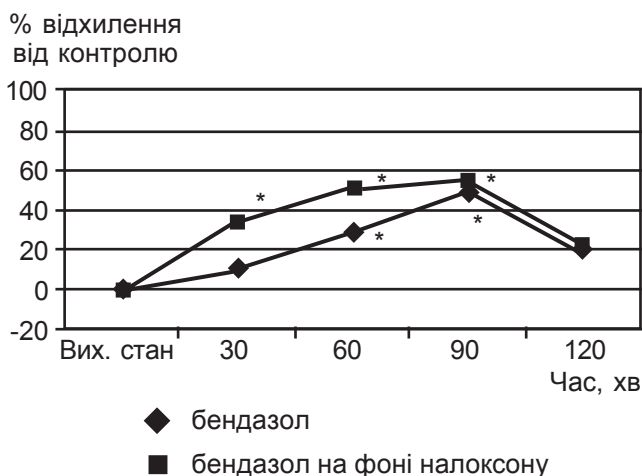


Рис. 3. Вплив бендазолу (2 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; * — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ($P \leq 0,05$)

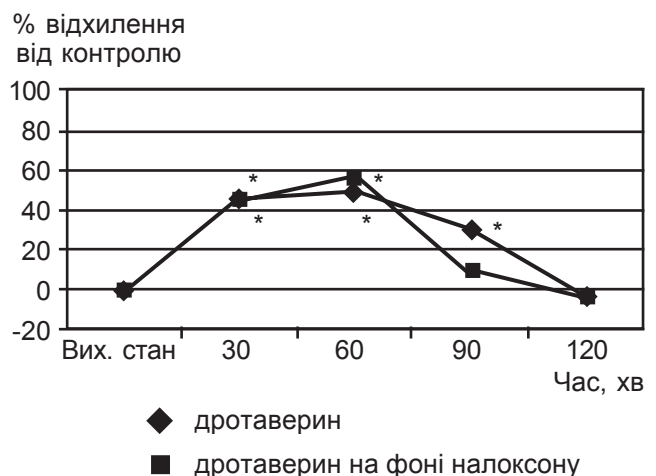


Рис. 4. Вплив дротаверину (6 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; * — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ($P \leq 0,05$)

50,9 % ($P \leq 0,05$) порівняно з вихідним станом. При введенні платифіліну гідротартрату спостерігався максимум на 90-й хвилині (53,3 %; $P \leq 0,05$) (див. рис. 2). При дослідженні опіатергічного компонента бендазол виявив наявність знеболювання вже на 30-й хвилині — 34,6 % із піком через півтори години (54,6 %; $P \leq 0,05$) (див. рис. 3). У групі тварин, яким вводили дротаверин, виражений антиноцицептивний ефект спостерігався на 30-й хвилині і становив 45,1 % ($P \leq 0,05$), пік знеболювання відмічався через годину (56,4 %; $P \leq 0,05$) (див. рис. 4).

Таким чином, можна вважати, що анальгетичний ефект спазмолітиків при ноцицептивному подразненні, не пов'язаному зі збудженням гладком'язової системи, не має опіатергічного компонента.

Подальші дослідження повинні з'ясувати можливість ін-

ших механізмів антиноцицептивного ефекту класичних спазмолітиків.

Висновки

1. Спазмолітичні препарати виявляють анальгетичний ефект при болях, не пов'язаних із спастичним станом, підвищуючи ноцицептивний поріг при термічному подразненні.

2. Усунення опіоїдних механізмів антиноцицепції введенням налоксону практично не змінює анальгетичні властивості препаратів спазмолітичної дії щодо болю термічного генезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Classification of Chronic Pain* / ed. H. Merskey, N. Bogduk. — 2nd edn. — IASP, 1994.

2. *McQuay H. An Evidence-Based Resource for Pain Relief* / H. McQuay, R. A. Moore. — Oxford, UK : Oxford University Medical Publication, 1998.

3. *Губергриц Н. Б. Общие принципы купирования хронической абдоминальной боли* / Н. Б. Губергриц // Су-

часна гастроентерологія. — 2004. — № 2. — С. 57-66.

4. *Лысенко Г. И. Проблема боли в общеврачебной практике : учеб.-метод. пособие для семейных врачей* / Г. И. Лысенко, В. И. Ткаченко. — К. : МЕДКНИГА, 2007. — 196 с.

5. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте* / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К. : Вища шк., 1983. — 383 с.

6. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт із ними* / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

7. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації* / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.

8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М., 2000. — 399 с.

9. *Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL* / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова

ВИВЧЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Консервативна терапія є провідним способом лікування гострої та хронічної венозної патології. Її ефективність цілком визначається раціональним сполученням фармакологічних, компресійних і фізіотерапевтичних засобів, характер яких в останні роки радикально змінився [1]. Для лікування гострих венозних тромбозів використовують три основні групи препаратів: антикоагулянти; тромболітики; дезагреганти. Консервативна терапія гострих венозних тром-

бозів спрямована на запобіган-ня поширенню тромбозу та розвитку тромбоемболії легеневої артерії, а також на відновлення прохідності тромбованих вен [2]. Мета консервативної терапії: корекція клапанної недостатності глибоких, підшкірних і перфорантних вен; поліпшення мікроциркуляції та перфузії тканин; стимуляція лімфатичного відтоку; гальмування активації лейкоцитів і синтезу медіаторів запалення, поліпшення трофіки клітин [3].

Це диктує необхідність комбінованої медикаментозної те-

рапії. Під комбінованою терапією мається на увазі сполучення препаратів різного механізму дії [4]. Антикоагулянти становлять основу лікарського лікування. Метою їх застосування є припинення утворення червоного згустка крові, його поширення і взагалі усунення будь-якої небезпеки повного закупорювання судин і легеневої емболії [5; 6]. Мазі та гелі на основі гепарину — найбільш широко представлені й дуже популярні препарати для місцевого застосування [7; 8].

