

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 легеневи артерій, 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].



Особливу увагу, з точки зору комплексного впливу на патогенетичні зміни, що виникають при запальних захворюваннях судин, привертає комбінована мазь з умовною назвою «Трофепарин», до складу якої входять гепарин, метилурацил і ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні 8 : 2 для місцевого лікування запальних захворювань вен [9].

Наявність у складі мазі «Трофепарин» гепарину та показання до застосування (лікування тромбофлебиту, профілактика трофічних виразок) зумовили доцільність вивчення впливу мазі на реологічні властивості крові.

Метою даного дослідження є вивчення антикоагулянтної активності мазі «Трофепарин».

Матеріали та методи дослідження

Дослідження антикоагулянтних властивостей мазі «Трофепарин» проводили методом коагулографії [10] за допомогою коагулографа Н-334. Антикоагулянтну активність аналізували за такими показниками: тривалість процесу згортання крові (показник Т — тривалість процесу згортання крові від першого коливання зі зменшеною амплітудою до першого коливання з мінімальною амплітудою), інтегральний показник електрокоагулограми, який характеризує стан судинно-тромбоцитарного гемостазу; час початку згортання крові (показник Т₁ — час від початку дослідження до першого коливання зі зменшеною амплітудою; дає інтегральну оцінку процесу активації системи гемостазу, характеризує I–II фази коагуляції); час кінця згортання (показник Т₂ — час від початку дослідження до першого коливання з мінімальною амплітудою).

Антикоагулянтну активність мазі за окремими показниками (Т, Т₁ і Т₂) визначали за формулою [10]:

$$A = ((T_d - T_k) / T_k) \cdot 100 \%,$$

де А — антикоагулянтна активність; Т_д — показник (Т,

Т₁ або Т₂) у досліді, с; Т_к — показник (Т, Т₁ або Т₂) у контролі, с.

Досліди проведені на 18 кролях породи шиншила масою 3,1–3,3 кг. З крайової вени лівого вуха після попередньої депіляції брали контрольну пробу крові, на праве вухо наносили мазь і через годину реєстрували коагулограму. Препаратами порівняння були обрані: мазь з метилурацилом і мазь з гепарином.

Тварини були розподілені на 3 групи (по 6 тварин у кожній). Кролям першої групи на праве вухо наносили мазь з метилурацилом (метилурацилу — 10 %, на ланолін-вазелиновій основі), другої групи — мазь з гепарином (гепарину — 10 000 ОД на ланолін-вазелиновій основі), третьої групи — мазь «Трофепарин» (гепарину — 10 000 ОД, метилурацилу — 10 % на ПЕО-основі). Препарати порівняння (мазь з метилурацилом і мазь з гепарином) і дослідний препарат (мазь «Трофепарин») наносили на поверхню шкіри вуха кроля у вигляді смужки завдовжки 3 см (1 г).

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані показники згортання крові кролів дозволили встановити антикоагулянтні властивості мазі «Трофепарин» (таблиця).

Виявлено, що при застосуванні мазі «Трофепарин» простежується збільшення тривалості процесу згортання крові (показник Т), часу початку згортання крові (показник Т₁), часу кінця згортання крові (показник Т₂).

Аналіз фармакологічного вивчення впливу мазі «Трофепарин» на показники згортання крові показав, що ця мазь сприяла збільшенню: тривалості процесу згортання крові в 3,6 разу порівняно з метилурациловою і в 1,3 разу — з гепариноювими мазями; часу початку згортання крові в 4,5 разу порівняно з метилурациловою і в 1,7 разу — з гепариноювими мазями; часу кінця згортання крові у 3,7 разу порівняно з метилурациловою і в 1,3 разу — з гепариноювими мазями (див. таблицю).

Показники антикоагулянтної активності мазі «Трофепарин» у відсотках також підтверджують збільшення: тривалості процесу згортання крові на 70,9 % порівняно з метилурациловою і на 20,4 % — з гепариноювими мазями; часу початку згортання крові на 37,4 % порівняно з метилурациловою і на 20,6 % — з гепариноювими мазями; часу кінця згортання крові на 67,8 % порівняно з метилурациловою і на 22,3 % — з гепариноювими мазями (рисунок).

Ці результати свідчать про вплив гепарину та метилурацилу, який спрямований на змен-

Таблиця

Вплив мазі «Трофепарин» на показники згортання крові кролів, М±m, n=6

Об'єкт дослідження	Час початку згортання крові (Т ₁), с		Час кінця згортання крові (Т ₂), с		Тривалість процесу згортання крові (Т), с	
	Вихідні дані	Через 1 год	Вихідні дані	Через 1 год	Вихідні дані	Через 1 год
Мазь із метилурацилом	24,78± ±2,34	27,42± ±4,18	228,39± ±19,38	286,51± ±33,93*	203,61± ±23,23	259,09± ±41,13*
Мазь із гепарином	31,46± ±2,61	40,13± ±4,60	220,43± ±18,22	415,46± ±32,99*	202,97± ±26,04	384,00± ±45,58*
Мазь «Трофепарин»	32,12± ±4,12	47,56± ±8,43**/**	242,64± ±33,74	468,97± ±59,39***	216,52± ±46,15	428,84± ±81,15**/**

Примітка. * — P<0,05 щодо вихідних даних; ** — P<0,05 по відношенню до мазі з метилурацилом і мазі з гепарином.



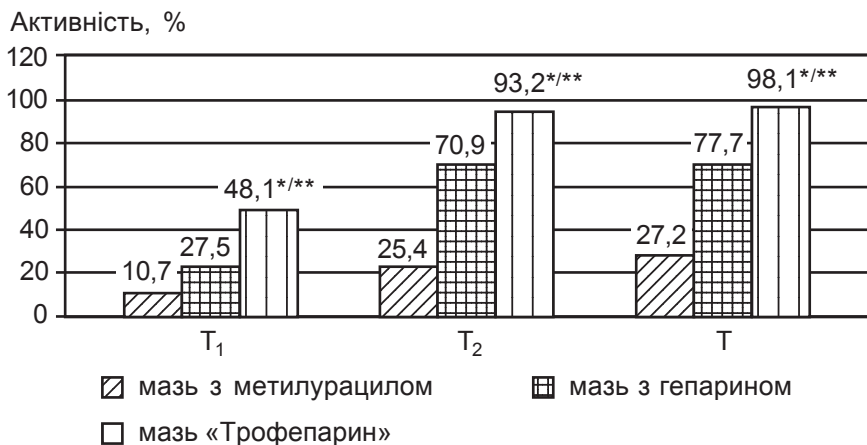


Рисунок. Антикоагулянтна активність мазі «Трофепарин», мазі з метилурацилом і мазі з гепарином; * — $P < 0,05$ по відношенню до мазі з метилурацилом; ** — $P < 0,05$ по відношенню до мазі з гепарином: T₁ — час початку згортання крові; T₂ — час кінця згортання крові; T — тривалість процесу згортання крові

шення згортання крові, що важливо при варикозній хворобі, особливо в умовах тромбофлебиту.

Таким чином, мазь «Трофепарин» на ПЕО-основі проявляє антикоагулянтну активність і має перевагу над препаратами порівняння — метилурациловою та гепариною мазями на ланолін-вазелинової основі.

Раніше проведені гістологічні дослідження на моделі експериментального тромбофлебиту у щурів показали, що гепаринова мазь спричиняла місцеву антикоагулянтну дію, затримуючи процеси регенерації; метилурацилова мазь приводила до швидкого зменшення запалення і швидкої організації тромбів, відновлення ушкоджених оболонок, а мазь «Трофепарин» виявила оптимальний ефект: зменшувала запальні явища стінки вени та запобігала тромбоутворенню завдяки вираженій антикоагулянтній активності. Внаслідок цього останній термін експерименту виявив морфологічні ознаки загоєння — відновлення ендотеліального шару та м'язової оболонки ушкодженої вени.

Антикоагулянтну активність мазі «Трофепарин» на ПЕО-основі та перевагу над уже існуючими вітчизняними препаратами

ми порівняння (мазь з метилурацилом і мазь з гепарином на ланолін-вазелинової основі) на моделі експериментального тромбофлебиту у щурів можна пояснити тим, що звільнення гепарину і метилурацилу з таких основ, як поліетиленоксидна, відбувається набагато активніше і повніше, ніж з вазелін-ланолінової основи [8].

З метою дослідження профілактичної дії мазі «Трофепарин» на моделі експериментального тромбофлебиту у щурів було проведено низку дослідів, результати яких також свідчать про антикоагулянтну дію дослідної мазі.

При використанні в лікуванні мазі з метилурацилом спостерігалось утворення тромбів; мазі з гепарином — утворення тромбів не відмічалось, але спостерігалися повнокровність судин і явища аглютинації еритроцитів і примикання їх до ушкоджених стінок; мазі «Трофепарин» — не спостерігалось утворення тромбів, не виявлено еритроцитарної інфільтрації оболонок ушкоджених судин.

Нашкірні аплікації метилурацилу в складі м'яких лікарських форм дозозалежно стимулюють проліферативні процеси в епідермісі [2; 4; 7]. Резорбція гепарину та виникнення його стій-

кого терапевтичного ефекту в ділянці ушкодження пов'язана з біологічною активністю поліетиленоксидної основи, яка складається з ПЕО-400 і ПЕО-1500 [6]. Імобілізація гепарину на ПЕО-основі забезпечує високу швидкість проникнення через шкіру і відсутність системних гемостазіологічних реакцій [8; 10].

Висновки

1. Мазь «Трофепарин» на ПЕО-основі проявляє антикоагулянтну активність і має перевагу над препаратами порівняння — метилурациловою та гепариною мазями на ланолін-вазелинової основі.

2. При лікуванні та профілактиці експериментального тромбофлебиту у щурів мазь «Трофепарин» виявила оптимальний ефект — зменшувала запальні явища стінки вени та запобігала тромбоутворенню завдяки вираженій антикоагулянтній активності.

3. Внаслідок вираженої антитромботичної дії мазь «Трофепарин» можна рекомендувати для лікування варикозної хвороби, тромбофлебиту, профілактики трофічних виразок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллегра К. Хроническая венозная недостаточность. Введение в проблему / К. Аллегра. — М.: Сервье, 2000. — 32 с.
2. Зубарев П. Н. Варикозная болезнь / П. Н. Зубарев, Б. Н. Котив. — СПб.: Нев. проект, 2002. — 128 с.
3. Флебология: рук. для врачей / В. С. Савельев, В. А. Гологорский, А. И. Кириенко [и др.]. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
4. Амбулаторная ангиология: рук. для врачей / под ред. А. И. Кириенко, В. М. Кошкина, В. Ю. Багачева. — М.: Литтерра, 2007. — С. 44-65.
5. Золотухин И. А. Алгоритм лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей / И. А. Золотухин // Consilium-medicum. — 2005. — Vol. 7, N 6. — P. 73-97.
6. Перцев И. М. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И. М. Перцев, С. А. Гуторов,



Е. Л. Халеєва // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

7. Шулуток А. М. Варикозная болезнь. Современный принцип лечения / А. М. Шулуток, А. Ю. Крилов. — М. : Миклош, 2003. — 127 с.

8. *Взаимодействие* лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В.

Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова [и др.] ; под ред. проф. И. М. Перцева. — Х. : Мегаполис, 2001. — 784 с.

9. Гриценко В. І. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин» / В. І. Гриценко, В. І. Чуєшов,

О. А. Рубан // Вісник фармації. — 2003. — № 2 (34). — С. 53-56.

10. Яковлева Л. В. Скринінгові дослідження фармакологічних властивостей мазі для лікування тромбозів / Л. В. Яковлева, Н. М. Беркало, Г. В. Загорій // Вісник фармації. — 2002. — № 2. — С. 128-130.

УДК 615.033:547.298.11

Н. В. Шнейдер, О. О. Алексєєва, О. П. Лук'яненко

ВСМОКТУВАННЯ, РОЗПОДІЛ ТА ЕЛІМІНАЦІЯ КАЛІКС[4]АРЕНУ, ЩО МІСТИТЬ ЗАЛИШКИ ¹⁴C-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Вступ

Останнім часом все більшу увагу привертає новий клас сполук, що є продуктом циклічної олігомеризації фенолу з формальдегідом [1], із загальною назвою каліксарени, які мають широкий спектр властивостей, у тому числі й біологічної активності: утворення інклюзивних комплексів, прояви антикоагуляційної, гідролітичної, протитуберкульозної, протипухлинної, антибактеріальної, антитромботичної, протипухлинної активності тощо [2–4]. Сьогодні пильна увага при створенні нових лікарських засобів приділяється тестам ADME [5]. Пояснюється це тим, що головними причинами невдач є недосконалість показників ADME (40 %) щодо загальної ефективності та токсичності кандидатів у препарати, які проходять доклінічне вивчення. Зазначені тести є складовими фармакокінетичних показників, які характеризують процеси всмоктування, розподілу, метаболізму й елімінації. Тому доцільним є визначення цих показників на ранніх етапах вивчення фармакологічних властивостей нових сполук, що було основною метою даної роботи.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення досліджень був використаний 5,11,17,23-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴C-метилкарбоніламідо)етокси]26,28-дигідроксикалікс[4]арен, який було синтезовано конденсацією відповідного калікс[4]арену з ¹⁴C-оцтовою кислотою [6]. Фармакокінетичні дослідження були проведені на нелінійних мишах-самцях масою 20–25 г. Експериментальних тварин утримували на повноцінній лабораторній дієті при природному світловому циклі. Для вивчення процесу розподілу каліксарену по органах і тканинах тваринам одноразово перорально або внутрішньоочеревинно вводили калікс[4]арен дозою 100 мг/кг (у твіновій емульсії). Через 0,5; 1; 2; 4; 6 год тварин декапітували, відбирали зразки органів (печінка, нирки, селезінка, серцеві м'язи, жирова тканина, різні відділи кишечника, головний мозок) і визначали вміст радіоактивних продуктів у гомогенаті (аліквота 0,4 см³ у фізіологічному розчині NaCl (0,9 %) у співвідношенні 1:4) на рідинному сцинтиляційному лічильнику TRI-CARB 2700 TR (Canberra-Packard, USA). При ви-

вченні екскреції використовувалися щури лінії Вістар, яким одноразово перорально була введена сполука дозою 100 мг/кг. Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з тестів ADME, дослідження фармакокінетичних показників проводили у кількох напрямках: вивчення процесів розподілу, всмоктування та транзиту, екскреції й токсичності калікс[4]арену.

Розподіл

При вивченні процесів розподілу ¹⁴C-калікс[4]арену при внутрішньоочеревинному введенні мишам було встановлено, що вміст радіоактивного матеріалу в печінці є найбільшим (9,7 %) уже в перші 2 год (рис. 1). Після цього спостерігається лінійне зниження концентрації загальних радіоактивних продуктів, що свідчить про швидку елімінацію сполуки із даного органа. У нирках, які є другим органом з екскреторною функцією, зниження концентрації радіоактивного матеріалу є процесом експоненціальним і залежить від концентрації калікс[4]-

