



УДК 661.718.6:616.36

Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська

РОЗРОБКА ДОЗОВОГО РЕЖИМУ КРІОПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ МЕТОДОМ ДВОФАКТОРНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Однією з обов'язкових умов сучасних високоєфективних гепатопротекторів є багатовекторна фармакодинаміка та здатність впливати на різні ланки патогенезу токсичного гепатиту (ТГ). Враховуючи детоксикуючі властивості печінки, препарати з гепатопротекторною дією самі по собі повинні проявляти мінімум небажаних реакцій при їх тривалому застосуванні. Саме тому як потенційний гепатопротектор ми використовували кріопорошок аронії чорноплідної, якій властива виражена антиоксидантна дія та яка містить деякі пектинові речовини, що сприяють виведенню з організму важких металів і радіоактивних речовин, нормалізують функціонування кишечника, чинять спазмолітичну та жовчогінну дію, сприяють змцненню стінки кровоносних судин, покращуючи їх пружність і еластичність, знижують артеріальний тиск і нормалізують шлункову секрецію.

Однак відомо, що визначення дозового режиму застосування лікарського засобу є половиною успіху лікування, тому визначення оптимального дозового режиму застосування препарату є першочерговим завданням будь-якої стратегії лікування.

Нині існує безліч методів математичного моделювання біологічних процесів, проте найбільш досконалим у аспекті високої міри вірогідності й інформативності є двофакторний експеримент [1], який базується на покроковому регресійному аналізі.

Метою даного фрагмента комплексних фармакометричних досліджень є розробка режиму дозування аронії чорноплідної, яку використовували в умовах гострого ТГ у лабораторних тварин з лікувальною метою.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 60 білих безпородних щурах обох статей масою 180–200 г у лабораторії фармацевтичного факультету ДЗ «Луганський державний медичний університет» з

урахуванням методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [2].

Експериментальною моделлю служив патологічний процес, що розвивався в експериментальних тварин при внутрішньочеревинному введенні 50%-го олійного розчину тетрахлорметану дозою 4 мл/кг протягом 4 діб. Кріопорошок аронії чорноплідної вводили перорально протягом 14 днів, після закінчення моделювання патологічного стану в дозах 150,0 та 300,0 мг/кг. Як критерій ефективності кріопорошку аронії чорноплідної в умовах експерименту, що вивчаються, нами були обрані рівень сульфгідрильних груп у сироватці крові та тривалість тіопенталового сну, які визначали за допомогою методів [3] і [4] відповідно.

Математичне моделювання залежності фармакотерапевтичного ефекту від дози і часу введення препарату кріопорошку аронії щурам проводили методом двофакторного експерименту за допомогою екстраполяції дослідних даних на поліном 2-го порядку виду

$$a_0 + a_1 d_2 + a_2 d_2^2 + a_{11} d_{12} + a_{22} d_{22} + a_{12} d_1 d_2$$

з наступним розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ДЗ «ЛДМУ» комп'ютерної програми [5–6] з використанням стандартних констант [1]. Для уніфікації розрахунків цих показників і усунення можливості математичної помилки час введення препарату і його дозу переводили в умовні одиниці. Так, змінною d_1 означали дозу препарату, що вводився. При цьому значення -1 відповідало введенню води очищеної, 0 — аронії чорноплідної з розрахунку 150 мг/кг, а +1 — аронії чорноплідної 300 мг/кг. Аналогічним чином величина d_2 вказувала на відповідний час введення препарату, а саме: значення -1 — момент до моделювання гострого ТГ, 0 — сьома доба, +1 — чотирнадцята доба.



Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеної серії фармакометричних досліджень подані в табл. 1, у якій з метою спрощення подальших розрахунків отримані експериментальні дані розділені на 2 групи.

На першому етапі дослідження з використанням спеціальної таблиці розраховували коефіцієнти шуканого полінома залежностей рівня SH-груп, тривалість тіопенталового сну від часу введення криопорошку аронії чорноплідної і її доз, який математично в загальному вигляді виражається таким чином:

$$E(d_1, d_2) = a_0 + a_1d_1 + a_2d_2 + a_{11}d_{12} + a_{22}d_{22} + a_{12}d_1d_2, \quad (1)$$

де d_1 — доза досліджуваного препарату; d_2 — час уведення; E — залежність гепатопротекторної ефективності аронії чорноплідної при її пероральному застосуванні від дози (d_1) і часу введення (d_2); $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ — коефіцієнти.

Для отримання коректної математичної залежності необхідно було визначити значення змінних a_i і a_{ij} , які обчислювали з використанням описаних у літературі [1] констант (табл. 2).

При цьому коефіцієнти полінома (1) визначали як частку від ділення суми добутку результатів кожної серії експериментів на вектор, наведений у відповідному стовпці табл. 2, на відповідне значення C_j .

Так, наприклад, при аналізі гепатопротекторної ефективності аронії чорноплідної при досліджуваній формі гострого ТГ коефіцієнт полінома a_0 визначається таким чином:

$$a_0 = \frac{(-1 \cdot E_1) + (-1 \cdot E_2) + (-1 \cdot E_3) + (-1 \cdot E_4) + (5 \cdot E_5) + (2 \cdot E_6) + (2 \cdot E_7) + (2 \cdot E_8) + (2 \cdot E_9)}{9}, \quad (2)$$

де $E_1 \dots E_9$ — ефективності ліофілізованого порошку аронії чорноплідної у відповідній серії досліджу.

Розрахунок інших коефіцієнтів ($a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$) проводили аналогічно.

У результаті відповідної комп'ютерної обробки результатів експериментальних фармакометричних досліджень (див. табл. 1) отримана інформативна математична модель ($R_{\text{інформативності}} > 95\%$) [1], яка дозволяє досить адекватно описати в кодованому вигляді вплив часу введення препарату і його дози на перебіг гострого ТГ.

Після усунення статистично незначущих членів отримані моделі у вигляді рівнянь регресії, які дають можливість достатньою мірою коректно характеризувати залежність гепатопротекторної дії аронії чорноплідної від її дози і часу введення, математично описувані різними функціями (рис. 1, табл. 3).

Як видно з наведених у табл. 3 даних, математична модель, що вивчається, описується рівняннями регресії другого порядку. Подальші

Таблиця 1

Залежність рівня SH-груп у сироватці крові та тривалості «тіопенталового сну» від дози і часу введення аронії чорноплідної шурам із гострим токсичним гепатитом ($n=5-10$)

№ серії досліджу	d_1	d_2	Рівень SH-груп, нмоль/л	Тест «тіопенталовий сон», хв
1	+1	+1	6,53	53,00
2	+1	-1	6,18	25,50
3	-1	+1	4,59	171,20
4	-1	-1	6,18	25,50
5	0	0	5,23	70,33
6	+1	0	5,14	47,16
7	-1	0	4,94	187,60
8	0	+1	5,97	73,50
9	0	-1	6,18	25,50

Примітка. d_1 — доза аронії чорноплідної: -1 — 0 мг/кг, 0 — 150 мг/кг, +1 — 300 мг/кг; d_2 — час введення препарату: -1 — 0 днів, 0 — 7 днів, +1 — через 14 днів.

Таблиця 2

Константи, вживані для обчислення коефіцієнтів полінома двофакторного експерименту

№ досліджу	C_j	9	6	6	6	6	4
	a_i	a_0	a_1	a_2	a_{11}	a_{22}	a_{12}
1	(+1; +1)	-1	+1	+1	+1	+1	+1
2	(+1; -1)	-1	+1	-1	+1	+1	-1
3	(-1; +1)	-1	-1	+1	+1	+1	-1
4	(-1; -1)	-1	-1	-1	+1	+1	+1
5	(0; 0)	+5	0	0	-2	-2	0
6	(+1; 0)	+2	+1	0	+1	-2	0
7	(-1; 0)	+2	-1	0	+1	-2	0
8	(0; +1)	+2	0	+1	-2	+1	0
9	(0; -1)	+2	0	-1	-2	+1	0

Примітка. C_j — константи, необхідні для розрахунку коефіцієнтів полінома (1).

математичні обчислення проводили, виходячи із загальноприйнятих підходів, які базуються на визначенні екстремумів отриманих поліномів, шляхом прирівнювання частинних похідних першого порядку до нуля і обчисленням отриманих коренів лінійного рівняння:

$$\begin{cases} \partial F_{d_1} = a_1 + 2a_{11}d_1 + a_{12}d_2 = 0 \\ \partial F_{d_2} = a_2 + 2a_{22}d_2 + a_{12}d_1 = 0, \end{cases}$$

звідки після нескладних математичних перетворень визначили в загальному вигляді залежність між змінними полінома, тобто

$$\begin{cases} d_2 = \frac{-a_1 - 2a_{11}d_1}{a_{12}} \\ d_1 = \frac{-a_2 - 2a_{22}d_2}{a_{12}} \end{cases}$$



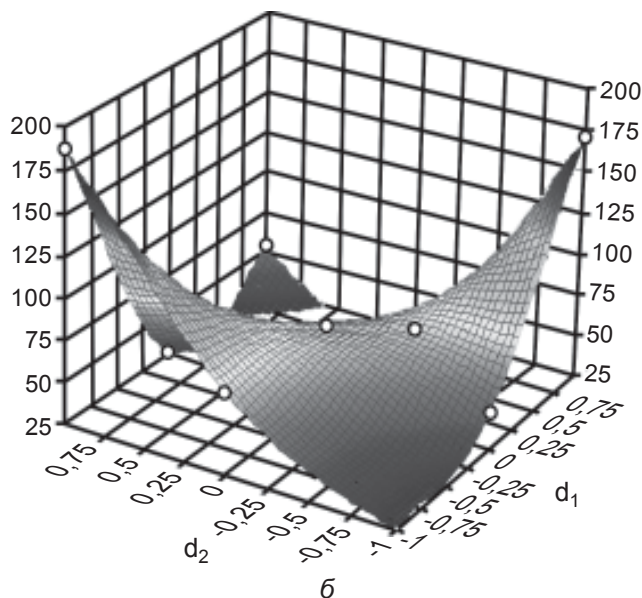
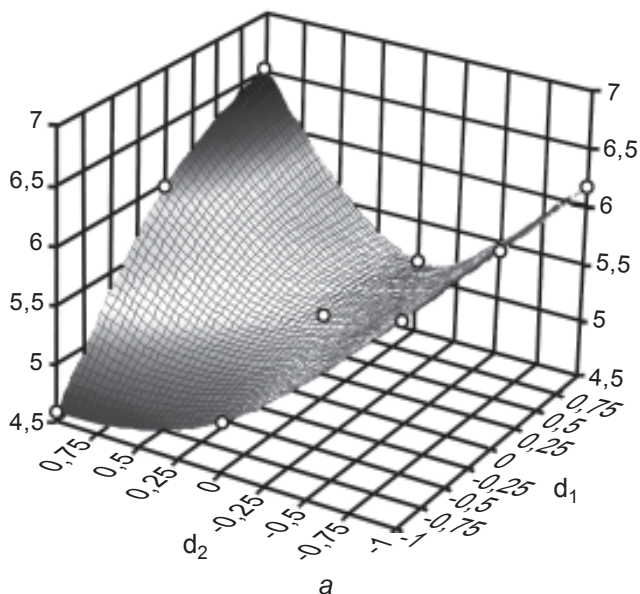


Рис. 1. Залежність рівня SH-груп (а) та тривалості «тіопенталового сну» (б) від дози і часу введення аронії чорноплідної щурам із гострим токсичним гепатитом

Після розв'язання цих систем рівнянь були встановлені формули, необхідні для обчислення оптимальних параметрів режиму дозування (доза, час):

$$\begin{cases} d_1 = \frac{-a_2 - 2a_{22}d_2}{a_{12}} \\ d_2 = \frac{-a_1a_2 + 2a_2a_{11}}{(a_{12})^2 - 4a_{11}a_{22}} \end{cases}$$

Безперечний інтерес досліджень у подальшому становило безпосереднє обчислення значення оптимальних доз і часу введення потенційного засобу фармакологічної корекції в умовах гострого ТГ. Для цього, враховуючи залежність (2), проведено аналіз визначених раніше рівнянь регресії (див. табл. 3), на підставі яких розраховані значення змінних d_1 і d_2 (табл. 4).

Через умови використаного в роботі методу математичного моделювання отримані дані носять відносний характер, з метою переведення яких в абсолютні одиниці, зважаючи на параметри регресійного аналізу та рівняння прямої, проведеної через дві точки

$$\frac{y - y_1}{y_2 - y_1} = \frac{x - x_1}{x_2 - x_1},$$

побудована графічна залежність між відносними й абсолютними значеннями змінних полінома (рис. 2).

Це дозволило обчислити абсолютні значення d_1 і d_2 , а саме дози та час введення аронії чорноплідної в умовах ТГ (табл. 5).

Подальший аналіз отриманих у експерименті даних дозволив обчислити середні значення змінних величин, які становили: $d_1=276,96$ мг/кг, $d_2=7,40$ днів.

Таким чином, проведені нами фармакометричні дослідження, спрямовані на розробку оптимального режиму дозування криоскопічного порошку аронії чорноплідної в умовах гострого ТГ, дозволили встановити, що найоптимальніший режим дозування препарату, що вивчається, при його застосуванні з лікувальною метою полягає в його введенні дозою 276,96 мг/кг упродовж 7 діб після моделювання токсичного ураження печінки.

Таблиця 3
Рівняння регресії, що описують залежність рівня SH-груп у сироватці крові та тривалості «тіопенталового сну» від доз і часу введення аронії чорноплідної щурам з гострим токсичним гепатитом

Показник, що аналізується	Рівняння регресії
Рівень SH-груп, нмоль/л	$5,223 + 0,357d_1 - 0,252d_2 - 0,180d_1^2 + 0,825d_2^2 + 0,485d_1d_2$
Тест «тіопенталовий сон»	$82,663 - 43,107d_1 + 36,867d_2 + 28,550d_1^2 - 39,330d_2^2 - 29,550d_1d_2$

Таблиця 4
Оптимальні відносні значення змінних величин d_1 і d_2

Показник, що аналізується	Змінні величини	
	d_1	d_2
Рівень SH-груп, нмоль/л	0,8577522	$-9,9400042 \cdot 10^{-2}$
Тест «тіопенталовий сон»	0,835131	0,154957



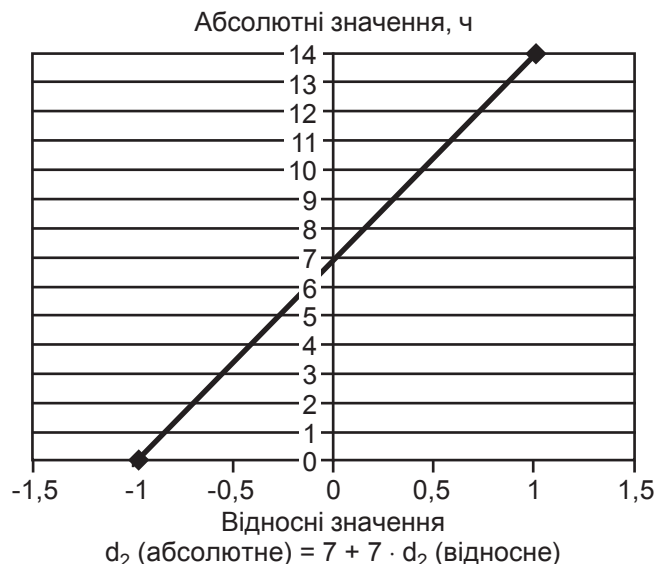
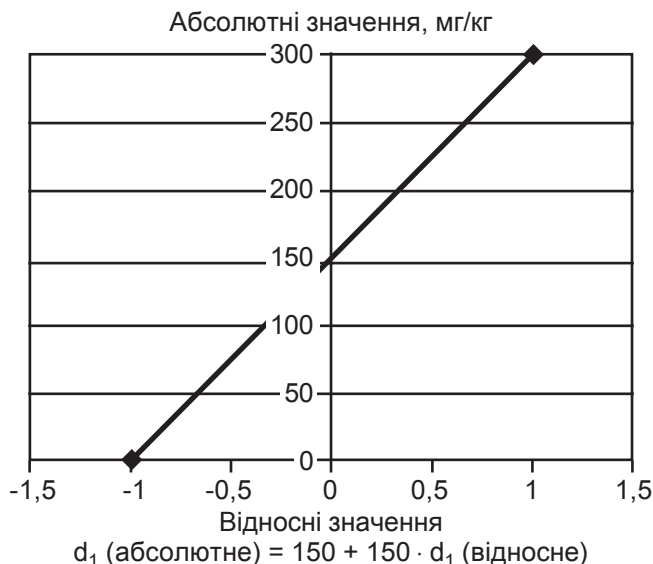


Рис. 2. Графік переведення відносних значень d_1 і d_2 в абсолютні

Таблиця 5

Оптимальні абсолютні значення змінних d_1 і d_2

Показник, що аналізується	Змінні величини	
	d_1 (доза, мг/кг)	d_2 (час, доба)
SH-групи	278,66	6,30
«Тіопенталовий сон»	275,26	8,50

ЛІТЕРАТУРА

1. Рафаэлес Э. Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э. Э. Рафаэлес, Н. И. Николаев. – К. : Наук. думка, 1971. – 157 с.

2. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.

3. Ellman G. L. Gissue sulfhydryl group / G. L. Ellman // Arg. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.

4. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів : метод. рекомендації / під ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів : Тріада плюс, 2006. – 360 с.

5. Лукьянчук В. Д. Разработка оптимального режима дозирования тиотриазолина при синдроме длительного раздавливания / В. Д. Лукьянчук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравец // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 177–181.

6. Разработка режима дозирования координационно-го соединения германия с никотиновой кислотой / О. Д. Немяных, И. И. Сейфуллина, А. П. Гудзенко, Д. С. Кравец // Фармацевтический журнал. – 2002. – № 4. – С. 86–90.

УДК 615.12/.15.007:614.25:658.115:658.3(031)

М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій, А. А. Бабський, О. П. Шматенко, Т. М. Краснянська, В. В. Трохимчук, Р. Л. Притула, О. М. Горбань, Ю. М. Григорук, М. В. Білоус, Є. С. Бочерікова, І. В. Клименко, О. М. Безугла, М. В. Сятиня

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ ТИПОВИХ ІНСТРУКЦІЙ, ПОЛОЖЕНЬ, СТАНДАРТНИХ РОБОЧИХ МЕТОДИК У ФАРМАЦІЇ. ТИПОВИЙ ПРОЕКТ ПОСАДОВОЇ ІНСТРУКЦІЇ ПРОВІЗОРА-КОНСУЛЬТАНТА СІМЕЙНОЇ ФАРМАЦІЇ. НООФАРМАЦІЯ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Українська військово-медична академія, Київ

Актуальність теми

Нашими попередніми дослідженнями доведено, що ступінь довіри респондентів (на-

селення Ужгородського регіону) до аптечних працівників становить 87,3 %, до лікарів — 78,2 %. При цьому 49,8 % респондентів повністю або більше

довіряють, ніж не довіряють, аптечним працівникам і 47,4 % — лікарям [19].

За висновками дослідження «Лікарські препарати в Украї-

