

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010
УДК 615.015.3: 547.831.9: 616 – 092.9

Розробка дозового режиму речовини ВО-60 як знеболюючого засобу методом двофакторного експерименту

Л.В.Савченкова, С.І.Янкович

Луганський державний медичний університет, кафедра клінічної фармакології та фармакотерапії
Луганськ, Україна

Проведені фармакометричні дослідження, спрямовані на розробку режиму дозування речовини ВО-60 як потенційного знеболюючого засобу. Методом математичного моделювання з використанням двофакторного експерименту встановлено, що максимальна знеболююча дія даної сполуки при пероральному введенні реалізується при його використанні в дозі 24 мг/кг за 90 хв. до моделювання оксидованих корців.

Ключові слова: речовина ВО-60, анагетика, двофакторний експеримент.

ВСТУП

Як відомо, знеболюючі лікарські засоби (ЛЗ) відносяться до препаратів масового попиту. Біль є життєво важливим біологічним феноменом, який у фізіологічних умовах відіграє роль основного механізму захисту організму від зовнішніх впливів [1, 3, 8]. Так, близько 90% усіх захворювань супроводжуються болем [7]. Больовими симптомами різного генезу страждають, за різними даними, від 40% до 65% населення промислово розвинутих країн [2, 3, 9, 10].

Саме тому арсенал знеболюючих ЛЗ постійно збільшується: синтезовано багато сполук різноманітної хімічної природи, які пригнічують больові відчуття. Однак, незважаючи на це, майже всі вони мають ряд побічних ефек-

тів і не задовольняють вимоги клініцистів, що й формує потребу в подальшому пошуку високо-ефективних та безпечних знеболюючих засобів [7, 8, 11].

Проведеними нами раніше скринінговими дослідженнями виявлено, що серед 92 сполук найбільшу анагетичну активність має хімічна речовина з лабораторним шифром ВО-60. Однак подальше поглиблене фармакологічне дослідження останньої не є раціональним без розробки режиму його дозування.

Оптимальний дозовий режим передбачає перш за все визначення мінімальної дози й оптимального часу введення даної сполуки, що може забезпечити максимальний фармакотерапевтичний ефект в умовах конкретного патологічного стану [4, 5].

На сьогодні існує багато методів математичного моделювання біологічних процесів, однак найбільш раціональним щодо високого ступеня достовірності та інформативності є двофакторний експеримент [12], заснований на послідовному регресійному аналізі.

Метою дослідження була розробка режиму дозування речовини ВО-60 як найбільш перспективної сполуки з анагетичною активністю при використанні методу двофакторного експерименту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на 42 білих мишах обох статей вагою 20-26 г, які утримувались в стандартних умовах віварію Луганського державного медичного університету при природному освітленні та вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження проводили від-

ТАБЛИЦЯ 1
Залежність аналгетичної активності речовини
ВО-60 від доз та часу введення до моменту
моделювання оцтовокислих корчів

d_1	d_2	Доза, мг/кг	Час, хв.	Аналгетична активність, %
-1	-1	10	0	0
-1	0	10	60	48,7
-1	+1	10	120	42,1
0	-1	20	0	0
0	0	20	60	73
0	+1	20	120	65
+1	-1	30	0	0
+1	0	30	60	59,2
+1	+1	30	120	65,2

повідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.). Знеболюючу дію потенційного ЛЗ вивчали на моделі оцтовокислих корчів [12, 13]. Відтворювали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини через 60 та 120 хв. після перорального введення досліджуваних речовин. Знеболюючу дію речовини ВО-60 вивчали в дозах 10, 20 та 30 мг/кг.

Математичне моделювання залежності аналгетичної активності від дози та часу введення ВО-60 мишам проводили методом двофакторного експерименту шляхом екстраполяції експериментальних даних на поліномі 2-го порядку у вигляді $a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2$ з подальшим розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету

комп'ютерної програми [4-6] з використанням стандартних констант [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених фармакометричних досліджень наведені в табл. 1.

Розрахунок коефіцієнтів полінома залежності аналгетичної активності у дослідних тварин від доз ВО-60 та часу введення препаратів до моделювання оцтовокислих корчів у загальному вигляді: $E(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2$, де d_1 — час введення препарату; d_2 — доза; $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ — коефіцієнти.

У результаті відповідної обробки результатів експериментальних фармакометричних досліджень отримана інформативна математична модель ($R_{\text{інформативності}} > 95\%$) [5], яка дозволяє достатньо адекватно описати в кодованому вигляді ступінь активності потенційного аналгетичного засобу ВО-60. Після відсторонення статистично незначущих членів отримані моделі у вигляді рівнянь регресії, які дають можливість у достатній мірі коректно охарактеризувати залежність аналгетичної активності ВО-60 від доз та часу введення.

Як видно з представлених в табл. 2 даних, математична модель описується рівняннями регресії 2-го порядку. Наступні математичні розрахунки проводили, виходячи із загальноприйнятих підходів, оснований на визначенні екстремумів отриманих поліномів, шляхом прирівнювання похідних 1-го порядку до нуля й обчислюванням 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 виз-

ТАБЛИЦЯ 2
Константи, необхідні для обчислення коефіцієнтів полінома двофакторного експерименту

№ дослідження	* 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 коефіцієнта полінома.

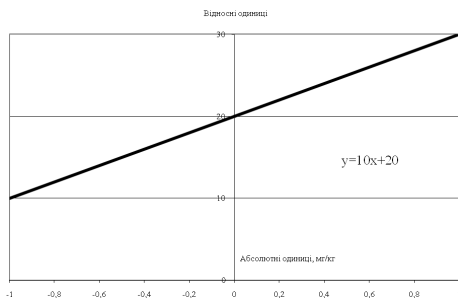


Рис. 1. Графічна залежність між абсолютними величинами доз ВО-60, використаних в умовах експерименту.

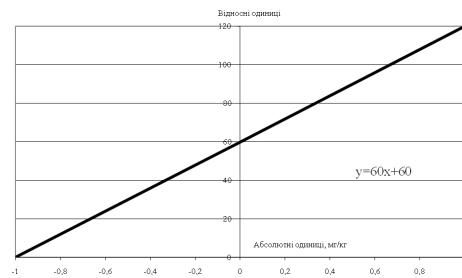


Рис. 2. Графічна залежність між абсолютними й відносними величинами часу введення ВО-60, використаних в умовах експерименту.

начили в загальному вигляді залежність між

змінними полінома, тобто
$$\begin{cases} d_2 = \frac{-a_1 - 2a_{11}d_1}{a_{12}} \\ d_1 = \frac{-a_2 - 2a_{22}d_2}{a_{12}} \end{cases}$$
. Після

рішення цих систем рівнянь були встановлені формули, необхідні для розрахунку оптимальних параметрів режиму дозування (час, доза):

$$\begin{cases} d_1 = \frac{-a_2 - 2a_{22}d_2}{a_{12}} \\ d_2 = \frac{-a_1 a_2 + 2a_2 a_{11}}{(a_{12})^2 - 4a_{11}a_{22}} \end{cases}$$

Наступним етапом досліджень був розрахунок оптимальних доз та часу настання ефекту потенційного аналгетичного засобу. Для цього, враховуючи залежність (2), проведено аналіз визначених раніше рівнянь регресії (табл. 2), на основі яких розраховані необхідні значення перемінних d_1 і d_2 ; $d_1=0,4120$; $d_2=0,495$.

Враховуючи умови використаного в цій роботі методу математичного моделювання, отримані дані мають відносний характер, із ціллію переводу яких в абсолютні одиниці, зважаючи на параметри регресійного аналізу і рівняння прямої, проведеної через дві точки $(\frac{y-y_1}{y_2-y_1} = \frac{x-x_1}{x_2-x_1})$, збудована графічна залежність між відносними й абсолютними значеннями перемінних полінома (рис. 1, 2). Це дозволило розрахувати абсолютні значення d_1 і d_2 , а саме дози та час настання дії ВО-60 в експерименті.

Наступний аналіз отриманих в експерименті даних дозволив розрахувати необхідні значення змінних величин, які дорівнюють 24,12 мг/кг та 89,72 хв.

ВИСНОВОК

Таким чином, проведена серія комплексних фармакометричних досліджень дозволила розробити оптимальний дозовий режим використання ВО-60 як аналгетичного засобу, відповідно до якого введення даної речовини в дозі 24,12 мг/кг за 89,72 хв. до початку моделювання опілових корчів реалізується найбільш вираженим фармакотерапевтичним ефектом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Тополянський А.В., Наумов А.В. и соавт. Еще раз к вопросу назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике // Справочник поликлинического врача. — 2006. — №1. — С. 25-28.
2. Викторов А. П. Фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности // Провизор. — 2009. — №8. — С. 10-16.
3. Зупанец И.А., Андреева Е.А. К характеристике гастрооксического действия нестероидных противовоспалительных средств — неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — №2. — С. 39-43.
4. Кравец Д.С. Разработка дозового режима комбинированного препарата силибора с ацетатом токоферола при интоксикации динитрофторкрезолом // Український медичний альманах. — 1999. — Т. 2, №4. — С. 73-75.
5. Лук'янчук В.Д., Болгов Д.М., Кравец Д.С. Разработка оптимального режима дозирования тиотриазолина при синдроме длительного раздавливания // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т.6, №3. — С.177-181.
6. Лук'янчук В.Д., Коробков О.А., Кравец Д.С. Разработка режима дозирования пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу // Ліки. — 2000. — №4. — С.91-94.
7. Лук'янчук В.Д., Рисухіна Н.В., П'ятниця М.В. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури) // Український медичний альманах. — 2008. — Т. 11, №3. — С. 208-211.
8. Насонов Е., Каратеев А. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию // Врач. — 2007. — №3. — С. 8-14.
9. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Крикова А.В. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2008. — Т. 71, №5. — С. 69-72.
10. Сирова Г. О. Экспериментальные вивчення протибольових властивостей нового препарату «Мігреліп» // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №4. — С. 58-61.

11. Ядловский О. Поиск ненаркотических анальгетиков: проблемы и перспективы // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — №9. — С. 48-55.
12. Рафаэлес Э.Э., Николаев Н.И. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов. — К.: Наукова думка, 1971. — 157 с.
13. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рек. / Под ред. члена-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К., 2002. — С. 312-313.

Л.В.Савченкова, С.И.Янкович. Разработка дозового режима вещества ВО-60 как обезболивающего средства методом двухфакторного эксперимента. Луганск, Украина.

Ключевые слова: вещество ВО-60, анальгетики, двухфакторный эксперимент.

Проведены фармакометрические исследования, направленные на разработку дозового режима вещества ВО-60 как потенциального анальгетического средства. Методом математического

моделирования с использованием двухфакторного эксперимента установлено, что максимальное обезболивающее действие изучаемого вещества при пероральном введении достигается при его применении в дозе 24 мг/кг за 90 мин. до моделирования уксуснокислых корчей.

L.V.Savchenkova, S.I.Yankovich. Development of the dose mode of substance ВО-60 as anesthetic a method of two-factor experiment. Lugansk, Ukraine.

Key words: substance ВО-60, analgetics, two-factorial experiment.

Pharmacometric research directed on doses of application substance ВО-60, as potential anesthetic were done. By mathematical modeling with two-factorial experiment it was established that the maximal analgetic effect is reached at its application in a dose of 24 mg/kg on 90 minutes prior to modeling acetic convulsions.

Надійшла до редакції 14.10.2010 р.