УДК: 615.212.4: 615.015.3

ВИВЧЕННЯ ДОЗОЗАЛЕЖНИХ ЖАРОЗНИЖУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Г. О. Сирова

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: жарознижуючі властивості, доза, «Мігрепін»

Проведено вивчення на щурах специфічної (жарознижуючої) активності нового вітчизняного лікарського засобу «Мігрепін» в різних дозах (0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг). Препарат проявляє високу жарознижуючу активність в умовах «молочної» лихоманки в дозах 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг — на рівні диклофенак-натрію (5 мг/кг). Одержані дані свідчать про перспективу застосування лікарського засобу при лихоманці, гіпертермії.

ВСТУП

Жарознижуючі властивості відомих лікарських засобів використовуються при патологічних станах, які супроводжуються гіпертермією, лихоманкою. Існує значний арсенал лікарських засобів, які мають жарознижуючі властивості. Особливо виділяються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які мають жарознижуючу, протизапальну, анальгетичну активність [8–14]. Але ризик побічних реакцій (гастро-, нефро-, нейро-, гепатотоксичність, шкірні прояви, гіперчутливість) обмежують коло пацієнтів [8, 15, 6].

Попередні дослідження нового вітчизняного лікарського засобу під кодовою назвою «Мігрепін» показали його низьку гостру (ДЛ50 для мишей складає 2,9 г/кг, для щурів — 6 г/кг; згідно з класифікацією Сидорова К. К. відноситься до IV класу токсичності — малотоксичні речовини) і хронічну токсичність [4, 7], а також високу специфічну (протибольову, протизапальну, протисудомну) активність [5, 6].

Тому метою роботи було продовжити вивчення специфічної дії нового вітчизняного лікарського засобу «Мігрепін». Основним предметом досліджень було вивчення жарознижуючої дії «Мігрепіну» в різних дозах. Практичною метою дослідження був пошук оптимальних жарознижуючих доз.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Фармакологічні дослідження проведено на 42 білих статевозрілих щурах лінії WAG обох статей з масою 180–300 г, яких було вирощено у експериментально-біологічній клініці ХНМУ. Тварини знаходилися в стандартних умовах на стандартном раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Досліди на тваринах проводили відповідно до правил «Європейської Конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Для вивчення жарознижуючої дії були застосовані скринінгові дослідження різних доз «Мігрепіну», який було введено одноразово внутрішньошлунково у вигляді завису на 3 % крохмальному слизу (табл. 1.). Жарознижуюча активність «Мігрепіну» оцінювалася за його здатністю виявляти гіпотермічну дію у щурів на фоні «молочної» лихоманки. В якості білкового пірогена використовували прокип'ячене і підігріте до 37–40 °С коров'яче молоко, яке вводили внутрішньом'язово у розрахунку 0,5 мл на 100,0 маси тварини [3]. На фоні максимального підвищення температури вводили «Мігрепін» (лікувальне введення). Реєстрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром ТПЕМ-1 протягом трьох годин після введення препарату та через добу. Піддослідних тварин було розподілено на 7 груп по 6 щурів у кожній.

Статистичну обробку отриманих даних проводили загальноприйнятими методами [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

«Молочна» лихоманка у щурів виявляється через підвищення температури тіла (38,8–39,2 °С), максимальне підвищення температури спостерігається на 4-ій годині. Гіпертермія зберігається

Г. О. Сирова — доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, к. фарм. н., доцент

Таблиця 1

РОЗПОДІЛ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН ПО ГРУПАХ

№ групи	Умови досліду	
1	Контроль	3 % крохмальний слиз
2	Препарат порівняння (Диклофенак-натрій, 5 мг/кг)	у вигляді завису на 3 % крохмальному слизу
3	«Мігрепін», 0,1 мг/кг	
4	«Мігрепін», 1 мг/кг	
5	«Мігрепін», 5 мг/кг	
6	«Мігрепін», 12,5 мг/кг	
7	«Мігрепін», 20 мг/кг	

Таблиця 2

ЖАРОЗНИЖУЮЧА АКТИВНІСТЬ «МІГРЕПІНУ» В УМОВАХ «МОЛОЧНОЇ» ЛИХОМАНКИ

Показник, що вивчається	Контроль	Диклофенак-натрій	«Мігрепін» 0,1 мг/кг	«Мігрепін» 1 мг/кг	«Мігрепін» 5 мг/кг	«Мігрепін» 12,5 мг/кг	«Мігрепін» 20 мг/кг
Вихідна температура ($T_{вих}$)	37,0±0,1	37,0±0,2	37,1±0,1	37,2±0,1	37,2±0,2	37,1±0,1	37,1±0,1
Температура через 4 години (T_4)	39,0±0,1*	39,2±0,1*	39,2±0,1*	39,2±0,1*	39,2±0,1*	38,8±0,2*	39,2±0,1*
Температура через 1 годину після препарату (T_1)	38,9±0,2*,··	38,0±0,1*,·	38,1±0,1*,·	38,1±0,1*,·	38,0±0,1*,·	37,9±0,1*,·	37,9±0,1*,·
Температура через 2 години після препарату (T_2)	38,7±0,1#,##	37,6±0,1*,#	37,9±0,2*,#	37,9±0,1*,#	37,6±0,1*,#	37,4±0,1*,#	37,4±0,1*,#
Температура через 3 години після препарату (T_3)	38,6±0,2×,××	37,4±0,1*,×	37,9±0,2*,×	37,8±0,1*,×	37,3±0,1×	37,3±0,1×	37,2±0,1×
Кінцева температура ($T_к$)	37,1±0,1	36,9±0,1	37,2±0,1	37,2±0,1	37,1±0,2	37,1±0,1	37,1±0,1

* — Різниця статистично вірогідна з контролем (по T_4);
** — Різниця статистично вірогідна з диклофенак-натрієм (по T_4);
· — Різниця статистично вірогідна з контролем (по T_1);
·· — Різниця статистично вірогідна з диклофенак-натрієм (по T_1);
— Різниця статистично вірогідна з контролем (по T_2);
— Різниця статистично вірогідна з диклофенак-натрієм (по T_2);
× — Різниця статистично вірогідна з контролем (по T_3);
×× — Різниця статистично вірогідна з диклофенак-натрієм (по T_3).

в контрольній групі протягом 7 годин спостереження, знижуючись до 37,1 ± 0,10 °С в кінці досліду (через добу). Зниження температури тіла під впливом диклофенак-натрію до 38,0 ± 0,10 °С відзначено вже через годину після його введення. Аналогічні дані одержані в дослідах з «Мігрепіном» (в дозах 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг). Через 3 години після лікування спостерігається нормалізація температури і під впливом дослідних доз «Мігрепіну», і під впливом диклофенак-натрію. Результати досліджень наведені у таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, введення пірогену сприяє статистично вірогідному підвищенню температури (T_4) у щурів дослідних груп. У контрольній групі спостерігається гіпертермічна реакція ще протягом 3-х годин, а нормалізація температури спостерігається наприкінці досліду.

Аналіз динаміки жарознижуючої активності «Мігрепіну» і диклофенак-натрію при лікувальному введенні показав, що гіпотермічна дія починається вже через одну годину після введення, максимальна активність «Мігрепіну» спостерігається через три години. Виявлено, що «Мігрепін» і диклофенак-натрію в дослідних дозах знижують температуру тіла щурів на 3–5 %.

Максимальну гіпотермічну дію виявляє «Мігрепін» у дозі 20 мг/кг і максимальна активність спостерігається через дві години після введення.

Таким чином, в результаті проведеного доклінічного дослідження встановлена жарознижуюча активність різних доз «Мігрепіну» при лікувальному введенні на моделі «молочної» лихоманки у щурів. Як видно з таблиці 3, «Мігрепіну» в дозах 5 мг/кг, 12,5 мг/кг,

Таблиця 3

ДИНАМІКА ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ «МІГРЕПІНУ»

Умови досліду	Диклофенак-натрій	«Мігрепін» 0,1 мг/кг	«Мігрепін» 1 мг/кг	«Мігрепін» 5 мг/кг	«Мігрепін» 12,5 мг/кг	«Мігрепін» 20 мг/кг
Відсоток пригнічення температури через 1 годину після введення препарату	3 %	3 %	3 %	4 %	3 %	4 %
Відсоток пригнічення температури через 2 години після введення препарату	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %	5 %
Відсоток пригнічення температури через 3 години після введення препарату	5 %	4 %	4 %	5 %	4 %	5 %

20 мг/кг властива жарознижуюча дія на рівні диклофенак-натрію.

ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення на щурах специфічної (жарознижуючої) активності нового вітчизняного лікарського засобу «Мігрепін» в різних дозах (0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг, 0,6 г/кг) на моделі «молочної» лихоманки.
2. «Мігрепін» проявляє високу жарознижуючу активність в дозах 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг на рівні диклофенак-натрію (5 мг/кг).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Издательство УДН, 1991. — С. 41–42.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика/пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Дроговоз С. М., Зупанець І. А., Мохорт М. А., Яковлєва Л. В. та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/за редакцією член-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 292–306.
4. Звягінцева Т. В., Киричок Л. Т., Сирова Г. О., Миронченко С. І. та ін.//Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 59–62.
5. Звягинцева Т. В., Киричек Л. Т., Сыровая А. О., Трутаев И. В. и др.//Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению», 2007. — Т. 7. Специальный выпуск. Часть 1. — С. 1703.
6. Звягінцева Т. В., Киричок Л. Т., Сирова Г. О., Трутаєв І. В. та ін.//Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — № 1. — С. 102–105.
7. Звягінцева Т. В., Киричок Л. Т., Сирова Г. О., Трутаєв І. В. та ін.//Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 83–86.
8. Мохорт М. А., Яковлева Л. В., Шаповал О. М. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/за редакцією член-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 307–320.
9. Сигидин Я. А., Шварц Г. Я., Авимащев А. П., Либерман С. С. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. М.: Медицина, 1988. — 240 с.
10. Чернов Ю. Н., Батишева Г. А., Васин М. В.//Фармакология и токсикология. — 1990. — Т. 53, № 4. — С. 64–71.
11. Catella-Lawson F.//Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. — 1999. — N289. — P. 735–741.
12. Jannedohloand E-L, Yue Q-Y.//Medical Products Agency. — 2000. — N11. — P. 74–77
13. Kolaczkowska E.//Cell Biology. — 2002. — N 29. — P. 533–554.
14. Kolaczkowska E.//Cell Biology. — 2002. — N 29. — P. 555–578.
15. Vane J. R., Bakhle Y. S., Botting R. M.//Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1998. — N38. — P. 97–120.
16. Van Wanwe J. P., Goossens J. G.//Agents and actions. — 1999. — V.88, N1/2. — P. 78–82

УДК: 615.212.4: 615.015.3

ИЗУЧЕНИЕ ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СВОЙСТВ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

А. О. Сыровая

Ключевые слова: жаропонижающие свойства, доза, «Мигрепин»

Проведено изучение на крысах специфической (жаропонижающей) активности нового отечественного лекарственного препарата «Мигрепин» в различных дозах (0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг). Установлено, что изучаемый препарат проявляет высокую жаропонижающую активность в условиях «молочной» лихорадки в дозах 5 мг/кг, 12,5 мг/кг, 20 мг/кг — на уровне диклофенак-натрия (5 мг/кг).

Полученные данные свидетельствуют о перспективе применения нового лекарственного средства при лихорадке, гипертермии.

UDC: 615.212.4: 615.015.3

INVESTIGATION OF DOSEDEPENDENT FEVER REDUCE PROPERTIES OF NEW MEDICAL PREPARATION

G. O. Sirova

Key words: antypiric properties, doze, «Migrepine».

Investigation of specific fever reduce activity by new Ukranian drug «Migrepin» in different doses (0,1 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 12,5 mg/kg, 20 mg/kg) was produced on rats.

It was shown that the preparation has hight fever reduce activity in conditions of «milk» fever in dose of 5 mg/kg, 12,5 mg/kg, 20 mg/kg on the same level of diclofenak-Natrium (5 mg/kg).

Taken data confirm perspective of new drug using against fever and hight temperature.

Адреса для листування:
61022, м. Харків, пр. Леніна, 4,
Кафедра фармакології та медичної рецептури ХНМУ