

О.П. Гудзенко, О.Д. Немятих, К.В. Кулдирикаєва

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИТЯЧОГО СИРОПУ «ФІТОЕТАВІТ»

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: дитячий сироп, гемостатичні лікарські препарати.

Ключевые слова: детский сироп, гемостатические лекарственные препараты.

Key words: children's syrup, haemostatic drugs.

Вивчено гемостатичну дію дитячого сиропу «Фітоетавіт». Отримані дані свідчать про виражені антигеморагічні властивості оригінального препарату, що виявляється зниженням величини й відносної кількості крововтрати, а також скороченням часу кровотечі в умовах штучного судинно-тканинного пошкодження.

Изучено гемостатическое действие детского сиропа «Фитоэтавит». Полученные данные свидетельствуют о выраженных антигеморрагических свойствах оригинального препарата, что проявляется снижением величины и относительного количества кровопотери, а также сокращением времени кровотечения в условиях искусственного сосудисто-тканевого повреждения.

In work haemostatic action of a children's syrup «Fitoetavit» was studied. The obtained data testifies that the original preparation shows expressed antihemorrhagic properties that is shown by volume and quantity decrease of blood loss and reduction of time of bleeding in the conditions of artificial vascular and tissue damage.

Геморагії нині мають значну питому вагу серед окремих захворювань, а також у спектрі клінічних симптомів численних патологій, на фоні яких з'являється схильність до кровотеч і крововиливів, у тому числі інфекційно-септичних, імунних, неопластичних, серцево-судинних тощо. Вони є супутниками травм, ускладнюють хірургічні втручання, лікарську й трансфузійну терапію, відіграють ключову роль у генезі шоків і термінальних станів, що, в свою чергу, підкреслює загальнономедичне значення розробки ефективних методів фармакологічної корекції геморагічних захворювань і синдромів.

Особливо гострою означена проблема є для педіатрії: крововиливи є найтяжчим ускладненням фармакотерапії, частота якого коливається від 15 до 25% і призводить до ранньої смертності й інвалідизації дітей [7,8,9,11,12,13,14].

У роботах вітчизняних і закордонних авторів висвітлено окремі ланки патогенезу геморагічного синдрому, зумовленого, перш за все, функціонально-структурним дисбалансом компонентів гемостазу, а саме стінки кровоносних судин, клітин крові й плазмових ферментних систем – згортаючої, фібринолітичної, каллікрейнової [1,5,10].

Багатовекторність факторів, що сприяють виникненню і розвитку захворювань і патологічних станів, пов'язаних з розладами гемостазу, потребує наявності широкого арсеналу лікарських засобів для клінічної практики. Але, незважаючи на значне збагачення асортименту лікарських засобів, на вітчизняному ринку спостерігається повна відсутність специфічних лікарських форм для педіатрії, що є підґрунтям для створення нових ефективних і безпечних препаратів [4].

У попередніх дослідженнях розроблено дитячий сироп на основі етамзилату і соку смородини чорної, що характеризується ангіопротекторними властивостями.

МЕТА РОБОТИ

Вивчити гемостатичну активність оригінального препарату на фоні штучного судинно-тканинного пошкодження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається у тварин протягом 14 діб в умовах дефіциту вітаміну Р.

Лікувальні властивості препарату досліджували на статевонезрілих (1 міс.) щурах масою 40–50 г. Тварин поділено на 8 груп: першу склали інтактні щури, другу – контрольні (молочно-вівсяна дієта+вода очищена). Тваринам третьої групи (референтна) протягом 14 діб з моменту закінчення моделювання патології перорально вводили аскорутин у дозі 18 мг/кг тричі на добу. Тварини дослідних груп за аналогічною схемою отримували фітоетавіт у дозах 1; 2,5; 4,5; 7,5; 10 мл/кг відповідно.

Профілактичну дію сиропу при одноразовому прийомі вивчали на 4 групах тварин: контрольна (вода очищена), референтна (етамзилат, 90 мг/кг) і 2 дослідні групи (фітоетавіт 4,5 і 7,5 мл/кг відповідно). Препарати вводили внутрішньошлунково за 3 год. до хірургічного втручання.

Пошкодження хвоста щура здійснювали шляхом відсікання м'якої тканини довжиною 0,4 см. До ранової поверхні періодично прикладали розкреслений на квадрати фільтрувальний папір розміром 2,5x2,5 см, що просочувався кров'ю до зупинки кровотечі. Отримані зразки висушували до постійної маси за температури 35°C з наступним зважуванням. Різницю в масі чистого паперу й паперу з кров'ю вважали величиною крововтрати (ВК), час від початку кровотечі до її зупинки – тривалістю кровотечі (ТК). Про відносну кількість крововтрати (КК) судили за кількістю квадратів, просочених кров'ю [3,6].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно вимог ДФУ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать, що вплив модельованої патології виявляється вираженою тенденцією збільшення тривалості кровотечі, коли значення даного показника в контрольній



Таблиця 1

Гемостатична активність фітоетавіту в умовах морфо-функціональних перетворень судинної стінки у щурів (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Тривалість кровотечі, хв.	Величина крововтрати, мг	Відносна кількість крововтрати, ум. од.
Інтактна	M±m	4,06±0,24	8,5±1,31	34,33±1,1
Контрольна	M±m P ₁	5,33±0,13 <0,002	17,33±0,8 <0,002	59,33±2,49 <0,001
Референтна (аскорутин, 18 мг/кг)	M±m P ₁ P ₂	3,43±0,25 >0,05 <0,001	10,83±0,8 >0,05 <0,002	41,67±1,15 <0,002 <0,001
Дослідна 1 (фітоетавіт, 1 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂	5,08±0,04 <0,002 >0,05 <0,002	14,95±0,14 <0,002 <0,05 <0,002	51,6±0,76 <0,001 <0,05 <0,001
Дослідна 2 (фітоетавіт, 2,5 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂ P ₃	3,29±0,13 >0,05 <0,001 >0,05	6,33±0,84 >0,05 <0,001 <0,01	20,33±2,23 <0,002 <0,001 <0,001
Дослідна 3 (фітоетавіт, 4,5 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂ P ₃	2,40±0,05 <0,002 <0,001 <0,002	5,3±0,76 >0,05 <0,001 <0,002	15,5±1,02 <0,001 <0,001 <0,001
Дослідна 4 (фітоетавіт, 7,5 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂ P ₃	1,45±0,09 <0,001 <0,001 <0,001	3,33±1,1 <0,05 <0,001 <0,02	10,5±0,96 <0,001 <0,001 <0,001
Дослідна 5 (фітоетавіт, 10 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂ P ₃	1,27±0,03 <0,001 <0,001 <0,001	2,7±0,5 <0,02 <0,001 <0,001	9,67±0,92 <0,001 <0,001 <0,001

Таблиця 2

Гемостатична активність фітоетавіту при введенні з профілактичною метою в умовах морфо-функціональних перетворень судинної стінки у щурів (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Тривалість кровотечі, хв.	Величина крововтрати, мг	Відносна кількість крововтрати, ум. од.
Контрольна	M±m	4,06±0,24	8,5±1,31	34,33±1,1
Референтна (етамзилат, 90 мг/кг)	M±m P ₁	1,14±0,08 <0,001	5,2±0,82 >0,05	12,17±1,7 <0,001
Дослідна 1 (фітоетавіт, 4,5 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂	1,15±0,03 <0,001 >0,05	5,6±0,41 >0,05 >0,05	13,17±0,9 <0,001 >0,05
Дослідна 2 (фітоетавіт, 7,5 мл/кг)	M±m P ₁ P ₂	1,01±0,02 <0,001 <0,05	3,8±0,85 <0,02 >0,05	10,83± <0,001 >0,05

Примітки: P₁ – достовірність у порівнянні з інтактною групою тварин; P₂ – достовірність у порівнянні з референтною групою тварин.

серії перевищують подібні у інтактних тварин майже на 24%, а також різким (у двічі) зростанням значень величини і кількості крововтрати (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, застосування аскорутину в обраному режимі реалізується зменшенням тривалості кровотечі на 36% відносно щурів контрольної групи.

Дані відносно впливу фітоетавіту на систему гемостазу вказують на виражену дозозалежну гемостатичну дію препарату, що проявляється скороченням часу кровотечі, в порівнянні з контрольною та референтною групами. Так, при введенні сиропу в дозі 2,5 мл/кг час кровотечі зменшується

на 38%, 4,5 мл/кг – на 55%, 7,5 мл/кг – на 73%, 10 мл/кг – на 76%. Варто зазначити, що при застосуванні фітоетавіту в найменшій дозі лікарський засіб майже не впливає на досліджувані показники.

Подібна картина відзначається і при дослідженні величини крововтрати, коли застосування оригінального сиропу в дозі 2,5 мл/кг зменшує значення на 63%, 4,5 мл/кг – на 69%, а в інших дозах – на 80–84%, у порівнянні з контролем.

Привертає увагу той факт, що активність фітоетавіту в аналізованій площині перевищує аналогічну референтного препарату.



Двогитжневе введення досліджуваного препарату шурам виявляється також зменшенням (порівняно з контрольною серією) кількості квадратів, просочених кров'ю. Так, у дослідних групах тварин величини показника, що вивчається, зменшуються в 3–6 разів і достовірно ($P < 0,001$) відрізняються від подібних у референтній групі.

Результати досліджень гемостатичних властивостей оригінального сиропу при введенні його з профілактичною метою свідчать, що одноразове застосування препарату проявляється вираженою гемостатичною дією, яка знаходить відповідне відображення в скороченні ТК, а також різкому зменшенню величин ВК і КК (табл. 2).

Варто відзначити, що введення фітоетавіту в дозі 4,5 мл/кг впливає на протікання патології майже на рівні з референтним препаратом, а при збільшенні дози здатність до нормалізації всіх аналізованих величин перевищує його подібну дію.

Отже, фітоетавіт характеризується вираженою гемостатичною активністю в умовах модельованої форми гемостазіопатії, що реалізується скороченням тривалості кровотечі, а також зменшенням величини і відносної кількості крововтрати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С.Баркаган – М., 1988. – 528 с.
2. Державна фармакопея України / Держане підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / Гацура В.В. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
4. Гудзенко О.П. Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку антигеморагічних препаратів / О.П.Гудзенко, К.В. Кулдирикаєва // Вісник фармації. – 2009. – Т. 60, №4. – С. 64–67.
5. Жданович О.І. До патогенезу порушень гемостазу в новонароджених / О.І.Жданович // Лікарська справа. – 2001. – №2. – С. 86–88.
6. Мансуров М.М. Влияние геленина на время кровотечения и величину кровопотери в эксперименте / М.М. Мансуров, С.Г. Гафурова, Х.Х. Джураева // Мед. журнал Узбекистана. – 1983. – №8. – С. 64–66.
7. Мансуров М.М. Сравнительная эффективность различных схем профилактического лечения спонтанных рецидивирующих носовых кровотечений у детей / М.М. Мансуров, С.Г. Гафурова, Х.Х. Джураева // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №3. – С. 68–72.
8. Чистякова В.Ю. Гемостазиологический катамнез: клинико-лабораторные характеристики у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в перинатальном периоде: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2006. – 32 с.
9. Caldwell J.M. Haemorrhagic Shock in Children: Understanding the underlying mechanisms of shock syndrome / J.M.Caldwell, M.M.Ziglar // American Journal of Nursing. – 2001. – Vol. 101. – P. 25–27.
10. Cargo M.D. The Platelet Function Analyzer (PFA-100[R]): a novel in-vitro system for evaluation of primary haemostasis in children / M.D. Cargo, V.S. Blanchette // Br. J. of Haematology. – 1998. – Vol. 101. – P. 70–73.
11. Chiche G. Severe hemorrhagic syndrome due to similarity of drug names / G. Chiche, S. Thomas // European Journal of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 19, №2. – P. 135–136.
12. Martin J.S. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy / J.S. Martin // European Journal of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 23, №2. – P. 49–59.
13. Robert W. Clinical studies in hemostasis and thrombosis at Temple University School of Medicine / W.Robert, A.Colman // Am. J. of Haematology. – 1993. – Vol. 44. – P. 139–144.
14. Svirin P. The aspects of pathogenesis of the spontaneous recurring nose bleedings in children / P. Svirin, E. Shiller // XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. – Washington, 1999. – P. 419.

Відомості про авторів:

Гудзенко О.П., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків, організації та економіки фармації ЛДМУ.

Немятих О.Д., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, організації та економіки фармації ЛДМУ.

Кулдирикаєва К.В., аспірант каф. технології ліків, організації та економіки фармації ЛНМУ.

Адреса для листування:

Немятих Оксана Дмитрівна. 91006, м. Луганськ, кв. Ленінського комсомолу, 8/50.

Тел.: (0642) 63 02 19, (050) 103 58 48

E-mail: nemyatyh@yandex.ru