

Спазмофілія у дітей

та протисудомні властивості нового вітчизняного препарату, що вміщує похідний піримідину

В проведеных исследованиях по изучению противосудорожного действия таблеток валькофена установлено, что благодаря присутствию в них производного пириимидина - фенобарбитала, они обладают выраженной противосудорожной активностью. Сравнение силы действия таблеток валькофена и гранул фенобарбитала для детей по тестам удлинения времени наступления гибели мышей, количеству выживших животных, уменьшению интенсивности судорог показало их одинаковую активность. Таким образом, новый отечественный комбинированный препарат валькофен можно использовать в фармакотерапии спазмофилии у детей. Введение в состав препарата аналептика кофеина может служить гарантом предупреждения возможного угнетающего влияния фенобарбитала на дыхательный центр.

Вступ

У період соціально-економічних криз і катастроф найбільше страждає найуразливіша категорія нашого суспільства - діти та підлітки. Якщо кількість психічних неврозів в Україні у 1994 р. порівняно із 1990 р. збільшилася на 28 %, то серед дітей і підлітків вона підвищилася практично у 2,5 разів [5, 8]. У структурі нервово-психічних захворювань дітей окреме місце займають судомні стани, що пов'язані зі спазмофілією [12-17]. Відомо, що остання характеризується підвищеною нервово-м'язовою збудливістю внаслідок порушень обміну речовин (зрушення кислотно-лужної рівноваги в бік алкалозу та зниженого вмісту кальцію в тканинах і рідинах), одиничні судомні напади, які виникають при гіпертермії, здебільшого у дітей із залишковими явищами перенесеної нейроінфекції. У виникненні такої судомної готовності важливу роль відіграє порушення водно-сольового обміну, що зумовлює гіпоксію головного мозку і накопичення недоокислених продуктів проміжного обміну. Якщо діти зі спазмофілією ще захворіють на інші хвороби, які супроводжуються гіпертермією та гіпоксією, то у фармакотерапії таких симптомів значну актуальність набувають комбіновані антипіретики-анальгетики [10]. З метою розширення номенклатури препаратів і з урахуванням вікових особливостей етіології та клініки етапів спазмофілії у дітей [1, 5, 8, 11] в Українській фармацевтичній академії та Харківській фармацевтичній фірмі «Здоров'я» розроблено комбінований антипіретик-анальгетик для дітей - таблетки «Валькофен» (В), із седативним ефектом, вміщуючий ацетилсаліцилову кислоту (0,1 г), фенобарбітал (0,02 г) та кофеїн (0,015 г) [7]. Таблетки В були експериментально досліджені як жарознижувальний, про-

тизапальний, анальгетичний та седативний засіб [4, 9] і рекомендовані до клінічних іспитів. Клінічні дослідження В у першій фазі показали, що всі виявлені у доклінічних дослідженнях фармакологічні властивості повністю підтвердилися при простудних і запальних захворюваннях дітей із нервово-психічними розладами. У клініці даної групи дітей часто була судомна готовність, пов'язана зі станом спазмофілії [2, 6], тому мета нашого дослідження - експериментальне вивчення можливих протисудомних властивостей В, зумовлених наявністю у ньому похідного піримідину - фенобарбіталу.

Методика

На 4-5-тижневих мишенятах масою 12-14 г вивчали протисудомну активність таблеток В на моделі коразолових судом, порівняно з монокомпонентними гранулами фенобарбіталу.

Тварин розподілили на три серії, у кожній серії було від 1 до 3 груп, у групах по 10 мишенят. У тварин першої (контрольної) серії дослідів коразолові судом викликали підшкірним введенням коразолу у дозі 150 мк/кг [8]. У другій та третій серіях дослідів визначали протисудомну дію таблеток В і гранул фенобарбіталу відповідно, котрі вводили перорально за 50 хв до ін'єкції у дозах 12,5 і 20 мг/кг (за фенобарбіталом).

Протисудомну активність препаратів оцінювали за загибеллю тварин: часом настання загибелі та інтенсивністю судом - порівняно з контрольною серією. Розраховували ЕД₅₀ - дозу таблеток В і гранул фенобарбіталу, яка зменшує загибель тварин, викликану коразолом, на 50 % [2].

Результати та їх обговорення

Результати дослідів (таблиця) дозволили встановити, що після ін'єкції тваринам коразолу поступово проявляється його токчина дія, яка носить двофазний характер. Так, після введення тваринам першої серії під шкіру коразолу в дозі 150 мк/кг у перші 1,5 хв у мишенят спостерігалася рухова клопітливність. Через 1,5 - 2 хв після ін'єкції

Результати вивчення протисудомної активності таблеток В і гранул фенобарбіталу

Серія тварин	Група тварин	Доза, мг/кг	Відсоток тварин, які вижили	ЕД ₅₀ , мг/кг
I	контроль	150	0	-
II	1	5,0	10	9,51
	2	12,5	30	14,64
	3	20,0	80	19,77
III	1	5,0	10	8,64
	2	12,5	40	13,13
	3	20,0	90	17,62

починається перша фаза токсичного впливу коразолу, що виявлялась у вигляді поодиноких клонічних судом. Потім на 3-4-ту хвилину тварина немов завмирала і до закінчення 5-8-ї хвилини після ін'єкції починалася друга фаза токсичної дії: різко виражені, часто безперервні, тоніко-клонічні судоми (характерне напруження хвоста, задніх лап, іноді тремор м'язів усього тіла). На фоні цих судом, в основному через 10-19 хв наставала загибель мишенят у характерній позі (різко протягнуті вздовж тулуба передні та задні кінцівки).

Попереднє введення таблеток В значною мірою зменшувало токсичний вплив коразолу, про що свідчать результати, отримані у другій серії дослідів. Так, при попередньому введенні таблеток В у дозі 5 мкг/кг (за фенобарбіталом) загинули не всі тварини, як у контрольній серії - одна миша вижила. Крім цього, загибель тварин настав через 15-35 хв, тобто час настання загибелі підвищувався порівняно з контрольною групою тварин. Під впливом більшої дози препарату у 12,5 мг/кг - із 10 дослідних мишенят вижило 3 миші (30 %). У цих тварин трохи пізніше відмічалось проявлення першої фази судом (приблизно через 4-6 хв) і сила судомних скорочень виражена менш різко. При дії В у дозі 20 мг/кг вижило 8 тварин із десяти (80 %). У цих мишенят сила судомних скорочень була виражена досить слабко, невеликі судоми наставали через 6-10 хв і продовжувалися протягом наступних 10-15 хв, далі впродовж спостереження (три доби) поведінка тварин, які вижили, була звичайною. ЕД₅₀ таблеток В становить: 9,51 мг/кг (І група); 14,64 мг/кг (ІІ група); 19,77 мг/кг (ІІІ група).

У третій серії вивчали протисудомну дію гранул фенобарбіталу. Проведені дослідження дозволили встановити, що при попередньому введенні препарату у дозі 5 мг/кг вижила 1 миша (10 %), у дозі 12,5 мкг/кг - 4 (40 %), у дозі 20 мг/кг - 9 із 10 (90 %). Як і у другій серії дослідів, у тварин, які вижили, значно пізніше відмічалася перша фаза судом і сила судомних скорочень виражена менше. ЕД₅₀ гранул фенобарбіталу становить: 8,64 мг/кг (І група); 13,13 мг/кг (ІІ група); 17,62 мг/кг (ІІІ група).

Порівнюючи ЕД₅₀ В і препарату порівняння можна зробити висновок, що відмінності поміж ними недостовірні ($P > 0,5$).

Наведені експериментальні результати свідчать, що за протисудомною активністю таблетки В практично не відрізняються від гранул фенобарбіталу. Проведені дослідження з вивчення можливої протисудомної дії нового вітчизняного комбінованого препарату В показали, що завдяки наявності у його складі похідного піримідину - фенобарбіталу, цей засіб виявляє виражені протисудомні властивості. Порівняння сили дії таблеток В і гранул фенобарбіталу за тестами подовження часу настання загибелі мишенят, кількості тварин, які вижили, зменшення інтенсивності судом показало їх однакову активність. Введенний у склад В аналептик кофеїн може бути гарантом попередження можливої пригнічуючої дії фенобарбіталу на дихальний центр.

Таким чином, препарат В можна використовувати у фармакотерапії дітей зі станом спазмофілії.

STATE OF SPASMOFEEL IN CHILDREN
AND ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF THE NEW HOME PREPARATION,
WHICH IS CONTAINING THE PYRIMIDINE'S DERIVATIVE

Tablets valcophen, which are containing the pyrimidine's derivative, have an acute anticonvulsive activity. Tablets valcophen and granuls phenobarbital for children are having the same activity, which have been marked about lower intensity convulsions, quantity of a lived animals and also lengthening a time of deatching mice. These investigations are showing that tablets valcophen may be used for treatment convulsive state in children.

Ukrainion Pharmacetical Academy,
Ministry of Public Heath of Ukraine, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверуцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. - М.: Медицина, 1988. - 528 с.
2. Бельский М.М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медицина, 1963. - 152 с.
3. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психифармакотерапия невротических расстройств. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.
4. Кутько М.И., Царицкий В.И., Бачерников А.Н., Павленко В.В. Нетрадиционные методы лечения эндогенных психозов. - К.: Здоров'я, 1992. - 144 с.
5. Шаповалова В.А. Изучение влияния на функции ЦНС крысят нового анальгетико-психотропного препарата валькофен // Украинский вестник психоневрологии. - Харьков: Тр. НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии МЗ Украины. - 1996. - Т. 4. - Вып. 1(8). - № 1. - С. 99-101.
6. Шаповалова В.О., Черних В.П. Обґрунтування програми комплексного підходу до питания створення вітчизняних дитячих лікарських форм. - В кн.: Досягнення сучасної фармації в медичну практику. - Харків, 1996. - С. 139-140.
7. Шаповалова В.А., Оболенцева Г.В. Новые комбинированные препараты для детей в области психотерапии. - В кн.: Актуальные проблемы лечения и реабилитации подростков с соматическими и психическими заболеваниями. - Харьков, 1995. - С. 129.
8. Шаповалова В.А. Изучение кумулятивного действия детской лекарственной формы валькофен на крысятах // Хим. фарм. журн. - 1996. - 30 № 7. - С. 7.
9. Шаповалова В.А., Тараховский М.Л. Перспективные направления разработки новых препаратов для детей // Фармаком. - 1995. - № 5-6. - С. 29-31.
10. Шаповалова В.А., Яковлева Л.В. Исследование специфической активности таблетированной детской лекарственной формы валькофен. - Харьков, 1995. - 8 с. - Деп. в ГНТБ Украины 12.07.95, № 172-Ук95.
11. Шаповалова В.О. Проведення фрагментарно-фармакологічного аналізу та встановлення структурно-фармакоформних зв'язків у ряду похідних гетериламідів янтарної кислоти та спорідненими групами відомих фармакологічних субстанцій // Матеріали наук.практ.конф. присвяченої 75-річчю УкрФА, 1996. - С. 86-87.
12. Brodie M. Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy // Lancet. - 1990. - 354 p.
13. Davis A. Once daily dosing with phenobarbital in children with seizure disorders // Pediatrics. - 1981. - 68, № 2. - P. 824-827.
14. Gal P., Toback J. The influence of asphyxias on phenobarbital dosing // Dev. Pharmacother. - 1984. - № 7. - P. 145-152.
15. Gilman J. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures // Pediatrics. - 1989. - 83, № 6. - P. 674-678.
16. Graae F. High anxiety in children // Clin. Psych. Pharmacol. - 1990. - № 18. - P. 51.
17. Oates J., Wood A., Douglas R. Prophylaxis and treatment of influenza // N.Endl. J. Med. - 1991. - 36, № 3. - P. 44-49.

Укр. формацевт. академія
М-ва охорони здоров'я України, Харків

Матеріал надійшов
до редакції 27.11.96