

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян Р. А. Биол. журн. Армении, 1960, XXXII, 3, с. 55.
2. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. В кн.: Биотрансформация лекарственных веществ М., 1981.
3. Оганесян А. С. Рукопись деп. в ВИНТИ за № 616683, 1986.
4. Оганесян А. С., Джагацпаян И. А. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1987, 1, с. 49.
5. Окоев Г. Г. Автореферат канд. дис. Ереван, 1969.
6. Парк Д. В кн.: Биохимия чужеродных соединений М., 1974.
7. Радбиль О. С. В кн.: Фармакологические основы лечения болезней органов пищеварения. М., 1976.
8. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. В кн.: Клиническая фармакокинетика. М., 1985.
9. Ritschell W. A. In: Handbook of basic pharmacokinetics, W—L., 1976.

УДК 612.115.35 : 615.273.53

Е. А. УШКАЛОВА, В. Ф. КРЕМНЕВА, Л. К. ОВЧИННИКОВА, Н. В. ЩЕГЛОВА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЭФФЕКТА НАТРИЕВЫХ И КАЛЬЦИЕВЫХ СОЛЕЙ ГЕПАРИНА ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

В опытах на кроликах показано, что натриевые соли гепарина как легочного, так и мукозного происхождения оказывают при подкожном введении нестабильный антикоагулянтный эффект, сопровождающийся пиками гипокоагуляции и «феноменом отдачи». Кальциевые соли гепарина имеют более ровное и продолжительное антикоагулянтное действие и не вызывают «феномена отдачи».

Гепарин является средством выбора для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях. Быстрое наступление лечебного эффекта, высокая антикоагулянтная активность вследствие воздействия на все этапы свертывания крови при отсутствии выраженных побочных реакций объясняют широкое применение этого мукополисахарида [5].

Однако использование гепарината натрия для подкожных инъекций ограничивается неравномерностью его всасывания с места введения и частым развитием гематом [1, 12, 20]. В связи с этим во Франции в 1966 г. была введена в клиническую практику новая соль гепарина — гепаринат кальция, специально созданная для применения подкожным путем.

Специфический эффект гепарина зависит не только от соли, в виде которой он используется, но также и от источника его выделения [3, 6]. Наиболее важными источниками промышленного получения гепарина являются легкие крупного рогатого скота и слизистая оболочка кишечника свиней [14].

В СССР в течение длительного времени промышленность выпускала натриевую соль гепарина легочного происхождения. В конце 70-х годов во ВНИИ технологии кровезаменителей и гормональных препаратов была разработана технология получения натриевой соли гепарина из слизистой оболочки (мукозы) кишечника свиней, являющейся многотоннажным отходом пищевой промышленности и дающей

Более высокий выход гепарина, чем легкие крупного рогатого скота. В декабре 1981 г. этот препарат был разрешен Фармакологическим комитетом МЗ СССР к промышленному производству и широкому применению в медицинской практике. В настоящее время во ВНИИТКГП разработана технология получения и кальциевой соли гепарина из слизистой оболочки кишечника свиней.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка антикоагулянтного эффекта новых отечественных препаратов мукозного гепарина (кальциевой и натриевой соли) при подкожном введении в сравнении с натриевой солью легочного гепарина, выпускаемого Каунасским заводом эндокринных препаратов, и французским препаратом «Calciparine», разработанным в 1962 г. в лаборатории Choay.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 64 кроликах. Пробы крови брали из сонной артерии до введения и через каждый час на протяжении 12 часов после подкожной инъекции препаратов гепарина в дозе 750 ед./кг. Эффект гепарина оценивали по времени свертывания цельной крови [15], времени рекальцификации, тромбиновому времени [4]. Фармакокинетические параметры вычисляли по методу, предложенному С. И. Золотухиным и И. Б. Загорской [2].

Результаты и обсуждение

Натриевая соль легочного гепарина всасывалась относительно быстро, но неравномерно (рис. 1). Первый пик действия наступал через 2 часа и составлял $10,3 \pm 1,60$ мин, что соответствует клиническим наблюдениям [18, 19]. Затем антикоагулянтный эффект несколько уменьшался, но между 4 и 5-ым часом наблюдался второй пик действия ($11,35 \pm 3,03$ мин).

Эти резкие подъемы и падения свертываемости крови создают ломаный вид фармакокинетической кривой, так называемые «колокольные гипокоагуляции» [11], которые опасны в отношении геморрагических осложнений.

Подъемы и падения концентрации гепарина в крови обычно объясняют неравномерностью его всасывания после подкожной инъекции [7]. Вместе с тем можно считать, что количество циркулирующего в крови гепарина в конкретный момент является функцией не только абсорбции, но и экскреции антикоагулянта. При всяком повышении уровня концентрации гепарина в крови увеличивается его экскреция, что и вносит определенный «излом вниз» фармакокинетической кривой, т. е. гепарин выводится по экспоненциальному закону.

При подкожном введении натриевой соли гепарина, полученного из слизистой оболочки кишечника свиней, фармакокинетическая кривая напоминала таковую натриевой соли легочного гепарина благодаря наличию «колоколен гипокоагуляции» (рис. 1). Однако мукозный гепарин давал более высокие пики действия ($12,95 \pm 1,15$ мин через 3 часа и $12,05 \pm 1,46$ мин через 6 часов) и превосходил легочный гепарин по продолжительности антикоагулянтного эффекта. Время свертыва-

ния цельной крови возвращалось к исходному уровню при использовании легочного гепарина через 7 часов, а мукозного—через 10 часов. После выраженной гипокоагуляции, которую вызывали натриевые соли как легочного, так и мукозного гепарина, отмечалось укорочение

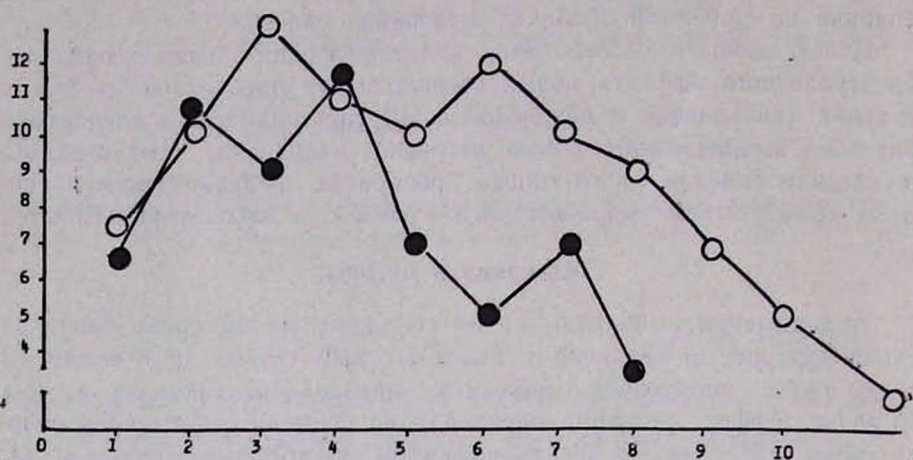


Рис. 1. Эффект действия натриевой соли легочного (●) и мукозного (○) гепарина при подкожном введении кроликам в дозе 750 ед/кг по тесту свертывания цельной крови. По оси абсцисс—время свертывания крови (мин), по оси ординат—время после введения гепарина (часы).

времени свертывания крови по сравнению с исходным, так называемый rebound effect (феномен отдачи). Этот эффект гепарина рассматривается как весьма нежелательный, создающий риск тромбообразования.

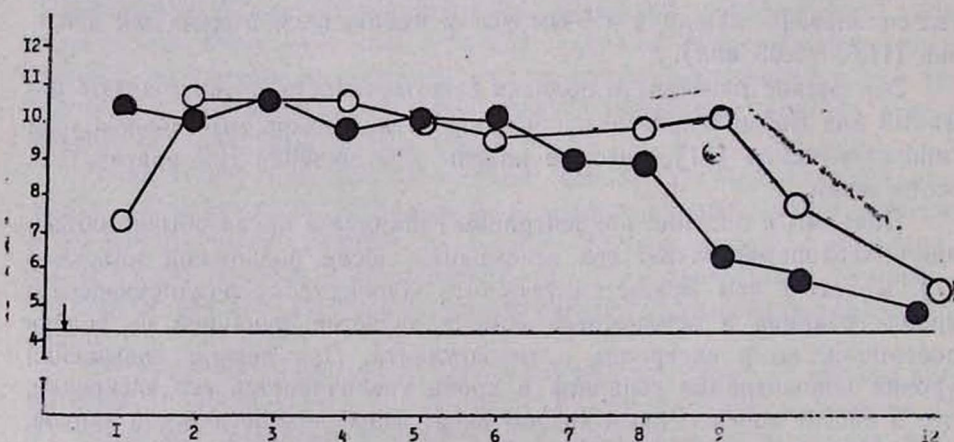


Рис. 2. Эффект действия Calciparine Choay (●) и кальциевой соли мукозного гепарина (○) при подкожном введении кроликам в дозе 750 ед/кг по тесту времени свертывания цельной крови. По оси абсцисс—время свертывания крови (мин), по оси ординат—время после введения гепарина (часы)

При проведении гепаринотерапии подкожным путем важно корректировать дозировку, т. е. найти такую дозу препарата, которая позволяла бы крови оставаться на одной определенной степени гипо-

жагуляции. Гипокоагуляция в зависимости от лечебных показаний может быть легкой (увеличение времени свертывания по Lee-White) [16], по сравнению с контрольной (до 1,5 раз), умеренной (в 1,5—2 раза), явной (в 2—3 раза), глубокой (свыше 3 раз) [20]. Как видно из наших опытов, с помощью натриевых солей гепарина в связи с неравномерностью силы антикоагулянтного эффекта (концентрации) гепарина в крови как интегрального выражения процессов абсорбции и элиминации нельзя получить устойчивую желаемую степень гипокоагуляции.

Фармакокинетическая кривая, характеризующая эффект «Calciparine», введенного подкожно в дозе 750 ед/кг, имеет ряд особенностей (рис. 2). Эффект действия достигал максимальных значений через 1 час и на таком уровне (в среднем $9,75 \pm 0,67$ мин) сохранялся в течение 8 часов. Затем гипокоагуляционное действие начинало постепенно ослабевать, и возвращение времени свертывания крови к исходным величинам наступало через 12 часов после введения препарата. В отличие от ломаных линий, характеризующих эффект натриевых солей легочного и мукозного гепаринов, кривая «Calciparine» идет плавно, без резких изгибов, свидетельствуя о благоприятном динамическом равновесии процесса абсорбции препарата из места введения и его экскреции.

Фармакокинетическая кривая эффекта кальциевой соли гепарина (ВНИИТКГП) по своим параметрам не имеет значимых различий с фармакокинетической кривой «Calciparine» (рис. 2). Она также отличается равномерным плавным ходом. Продолжительность действия обеих кальциевых солей при подкожном пути введения была одинаковой и составляла 12 часов. В отличие от натриевых солей гепарина оба препарата кальциевых солей не вызывали «феномена отдачи».

Время рекальцификации плазмы при исследовании всех препаратов гепарина изменялось аналогично времени свертывания цельной крови. Тромбиновое время достоверно не изменялось.

Следовательно, кальциевые соли гепарина проявляли более стабильный и длительный антикоагулянтный эффект при подкожном введении, чем натриевые соли.

Большинство авторов, изучавших действие натриевых и кальциевых солей гепарина при подкожном введении, отмечают более медленное и равномерное всасывание кальциевой соли [8, 16, 23]. Thomas и соавт. [22], Jhonson и соавт. [15] показали, что кальциевая соль гепарина создает концентрации в крови в 2 раза меньше, чем натриевая соль. Low и Biggs [17] связывают это явление с большей биологической доступностью натриевой соли гепарина. Эти авторы считают, что применение кальциевой соли в меньшей степени должно вызывать такое серьезное осложнение, особенно в хирургической практике, как геморрагии.

Более медленное и равномерное всасывание кальциевой соли гепарина связано с тем, что он проходит через биологическую мембрану только в виде слабо ионизированной кислоты. Ионы кальция прочнее связаны с молекулой гепарина [3, 13], в связи с чем дольше задержи-

ваются на месте введения. Регулярность всасывания гепарината кальция можно объяснить и тем, что он не использует ионы кальция межцеллюлярного цемента капилляров и, следовательно, не нарушает их целостности и проницаемости. Натриевая же соль гепарина при введении в организм превращается в гепаринат кальция за счет свободных или связанных ионов кальция, находящихся поблизости [12, 24]. При подкожном введении гепаринат натрия забирает ионы кальция цемента капилляров, нарушая таким образом их проницаемость, что приводит не только к более быстрому и неравномерному всасыванию, но и к более частому образованию гематом в местах введения препарата [9, 12]. Гематомы на месте введения кальциевой соли гепарина, как показано в клинических исследованиях, возникают значительно реже [19]. При использовании натриевой соли гепарина в высоких дозах, например при экстракорпоральном кровообращении, возможно развитие гипокальциемии [10, 12]. Снижение сосудистого сопротивления и артериального давления после струйной инъекции гепарина также связывают с уменьшением количества ионизированного кальция в крови вследствие его связывания антикоагулянтном [20]. Длительная терапия гепаринатом натрия относительно часто осложняется остеопорозом [16, 19]. Все эти осложнения являются следствием поглощения эндогенного кальция натриевой солью гепарина и, следовательно, не должны возникать при введении кальциевой соли. Некоторые авторы отмечают, что кальциевая соль гепарина в меньшей степени вызывает боль в местах инъекций [15, 22].

Вместе с тем клиницистов волновал вопрос, не может ли введение в организм кальциевой соли гепарина вызвать нежелательные эффекты, которые наблюдаются при парентеральном введении в организм солей кальция. Toulemonde и соавт. [24], изучавшие этот вопрос, доказали его несостоятельность. Количество кальция (20 мг кальция на 25000 ед. гепарина, при этом только небольшая часть находится в ионизированном состоянии) слишком незначительно, чтобы вызывать гиперкальциемию. Ни в одной из многочисленных публикаций, касающихся применения кальциевой соли гепарина в разных клиниках, не упоминается о каком-либо нежелательном эффекте, приписываемом наличию кальция в молекуле гепарина.

Таким образом, наши опыты еще раз подтвердили преимущество кальциевых солей гепарина перед натриевыми при подкожном пути введения. В этом отношении новые советские препараты гепарина практически не отличаются от своих предшественников. Гепаринат кальция отечественного производства при подкожном введении вызывает стабильный и длительный гипокоагуляционный эффект и по своим фармакокинетическим параметрам практически не отличается от французского препарата «Calciaparine», специально предназначенного для подкожного введения. Натриевая соль мукозного гепарина (ВНИИТКГП) при подкожном введении вызывает нестабильный эффект и похожа по действию на натриевую соль легочного гепарина, выпускаемую Каунасским заводом эндокринных препаратов. При ее применении возникают пики гипокоагуляции, во время которых повы-

шається ризик геморагічних ускладнень, а після закінчення її діяльності виникає «феномен отдачі», небезпечний в відношенні тромбообро-
зовання.

Університет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы

Поступила 8/І 1988 г.

Ե. Ա. ՈՒՇԿԱԼՈՎԱ, Վ. Ֆ. ԿՐԵՄՆՅՈՎԱ, Լ. Կ. ՕՎՉԻՆՆԻԿՈՎԱ, Ն. Վ. ՇԵԳԼՈՎԱ

ԵՆԹԱՄԱՇԿԱՅԻՆ ՆԵՐՄՈՒԾՄԱՄԲ ՀԵՊԱՐԻՆԻ ՆԱՏՐԻՈՒՄԱԿԱՆ ԵՎ
ԿԱԼՑԻՈՒՄԱԿԱՆ ԱՂԵՐԻ ՀԱԿԱՄԱԿԱՐԴԻՉ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ
ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆՈՒ

Ճագարների և շների վրա և in vitro անցկացված փորձերում հայտնա-
բերվել է, որ խոզերի աղիքների լորձաթաղանթից ստացված հեպարինի
նատրիումական աղը իր ուժով գերազանցում է նույն կերպով ստացված
կալցիումական աղի գերմակարդիչ ազդեցությունը: Մուկոզային հեպարինի
կալցիումական աղը ավելի կայուն և երկարատև հակամակարդիչ ազդեցու-
թյուն է ունենում, քան նատրիումականը՝ ճագարներին ենթամաշկային նե-
րարկման ժամանակ:

Ye. A. USHKALOVA, V. F. KREMNYOVA, L. K. OVCHINNIKOVA, N. V. SCHEGLOVA
COMPARATIVE ESTIMATION OF ANTICOAGULATING EFFECT OF
SODIUM AND CALCIC SALTS OF HEPARIN IN HYPODERMIC
INJECTION

In experiments in vitro and experiments on rats and dogs it is shown
that the sodium salt of heparin, obtained from the pig's intestine mucous
membrane, has a more expressed hypocoagulative effect if compared with
that of the calcic salt of heparin, obtained from the same source. The
calcic salt of mucous heparin has a more stable and durative anticoagu-
lative effect, than the sodium salt in hypodermic injection of rabbits.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Грицюк А. И. Клиническое применение гепарина. Киев, 1981, с. 61.
2. Золотухин С. И., Загорская И. Б. Фарм. и токсикол., 1968, 4, с. 482.
3. Романенко В. Д., Коцарь Н. И. Физиол. журн. (Киев), 1975, 21, 4, с. 533.
4. Сирмаи Э. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, 6, с. 38.
5. Чавов Е. И., Лакин К. М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., 1977, с. 9.
6. Barrowcliffe T. W., Johnson E. A., Eggleston C. A., Thomas D. P. Thromb. Res., 1977, 12, 27.
7. Bastien J., Rousseau B. Ann. Med. Reins, 1970, 7, 63.
8. Bender F., Aronson L., Rougle C. et al. Clin. Pharm. Ther., 1980, 27, 224.
9. Blard J. M., Rincon F., Nakache J. P. et al. Sem. Hop., Paris, 1979, 55, 45.
10. Catlinella F. P., Cunningham J. N., Strauss T. D., Adams P. X., Zaslinger J. C., Spencer F. C. J. Cardiovasc. Surg., 1983, 24, 593.
11. Corcos A., Le Beau J. Sem. Hop., Paris, 1971, 47, 2807.
12. Detrie P., Frileux C., Dreux C. et al. Press. Med., 1962, 70, 627.
13. Dunston J. R. Biochem. J., 1962, 85, 336.
14. Jaques L. B. Pharmacol. Rev., 1979, 31, 99.

15. Johnson E. H., Kirkwood T. B. Z., Stirling Y. et al. *Thromb. Haem.*, 1976, v. 35, p. 586—591.
16. Lee R. J., White P. D. *Am. J. Med. Sci.*, 1913, 145, 495.
17. Low J., Biggs J. C. *Thromb. Haemost.*, 1978, 40, 397.
18. Molinari M. L., Zoni G. *Haematologica* [Pavia], 1975, 60, 466.
19. Raby C., Vairel E. G. *Vie Med.*, 1966, 47, 167.
20. Raby C., Vairel E. G. *Rev. Sci. Med.*, 1967, 179, 103.
21. Sue T. K., Jaefues L. B., Yelland J. *Can. J. Physiol. pharmacol.*, 1976, 54, 613.
22. Thomas D. P., Sagar S., Stakamakis J. D. et al. *Thromb. Res.*, 1976, 9, 241.
23. Thomas D. P., Barrowcliffe T. M., Johnson E. A. *Scand. J. Haematol.*, 1980, 25, 36.
24. Toulemonde F., Kher A., Bertrand H. *Cahiers Med.*, Lyon, 1974, 50, 1983.

УДК 616.155.392—085.28—0.92.9

С. А. МАКАРЯН, Т. Г. ЛОБОВА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА НА МОДЕЛИ ЛИМФОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ α -1210 ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ПРОГРАММЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Представлены результаты экспериментов на мышах-гибридах ВДФ₁ с переливаемым лейкозом α -1210, показавшие возможность повышения противоопухолевой эффективности при применении препаратов платины в низких неэффективных дозах в сочетании с фторафуром и циклофосфаном.

В настоящее время с целью повышения терапевтического эффекта в онкологической практике используются препараты платины в высоких дозах при одновременном применении разных химических соединений, снижающих нефротоксичность [1, 4, 5]. Одновременно ведутся поиски других методов, повышающих избирательность действия препаратов платины. Мы попытались повысить противоопухолевую эффективность применения низких доз цис-диамминдихлорплатины (ДДП) путем сочетанного применения ее с известными противоопухолевыми препаратами фторафуром (ФТ) и циклофосфаном (ЦФ). Токсичность и эффективность трехкомпонентной комбинации ФТ+ДДП+ЦФ ранее не оценивались ни в эксперименте, ни в клинике.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 149 мышах-гибридах ВДФ₁ с внутрибрюшинно переливаемым лейкозом α -1210. Лечение начинали через 48 часов после переливки 10^6 опухолевых клеток. Противоопухолевую эффективность оценивали по общепринятому критерию—увеличению продолжительности жизни (УПЖ) мышей в процентах к нелеченым (контроль) и летальной токсичности. Контрольные и опытные группы сформированы из 6—8 мышей. ФТ применяли подкожно, ДДП и ЦФ—внутрибрюшинно. ФТ и ДДП вводили мышам трехкратно на 1, 5, 9-й дни, ЦФ—двукратно на 1 и 5-й дни.