



КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

1-2009

том 13

ISSN 1562-725X

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ КОРЕНІННЯ ІНСОМНІЧНИХ РОЗЛАДІВ

I.A.Зупанець, С.Б.Попов, I.A.Отрішко, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармацевтична опіка; лікарські препарати; інсомнічні розлади

Згідно зі статистичними даними на теперішній час значна частина дорослого населення потерпає від інсомнічних розладів, тому важливість проведення фармацевтичної опіки даної категорії пацієнтів не викликає сумнівів. Фахівцем зі всебічними науковими знаннями про швидко зростаючий арсенал сучасних лікарських засобів є провізор. На нього у відповідності зі стратегією ВООЗ покладаються обов'язки консультанта лікаря і пацієнта при вирішенні найрізноманітніших питань стосовно фармакологічних, фармакокінетичних, хімічних, біофармацевтичних властивостей лікарських засобів, тобто здійснення фармацевтичної опіки. Переважна більшість ситуацій, пов'язаних з розладами сну, потребує лікарської консультації, проте значущість провізора у вирішенні цих проблем досить вагома, оскільки саме до провізора в більшості випадків першочергово звертаються пацієнти за допомогою. Тому обізнаність фахівця-провізора у питаннях виявлення загрозливої симптоматики та раціонального застосування рецептурних і безрецептурних гіпно-седативних засобів є невід'ємною складовою успішного лікування пацієнтів з інсомнічними розладами.

Сон, що складає третину людського життя, — фізіологічний стан організму, який періодично проявляється блокадою його сенсорних зв'язків із оточуючим світом. Розлади сну є однією з найбільш частих скарг хворих, з якими вони звертаються до лікарів різноманітного профілю. За даними літератури на розлади сну страждає від 4 до 45% дорослого населення і майже 87% хворих неврологічного стаціонару [1, 4, 10, 13, 26].

Проблема терапії розладів сну гіпотоніками у сучасному розумінні лежить у двох площинах. Перша — вибір препарату, що викликає сон і за гіпототичним ефектом наближається до так званого “ідеального снодійного”. Друга площа набагато ширша і стосується не кількісних оцінок, а якісних показників, що характеризують вплив гіпотоніка на організм у цілому, пошук препаратів, які

відновлюють притаманні організму автоколівальні процеси і не порушують буденних звичок, денного самопочуття, тобто не погіршують якість життя [10, 23].

Серед причин, що викликають порушення сну, найбільш значущими є наступні:

- порушення “гігієни сну” (пізний відхід до сну, раннє пробудження, нерегулярний розпорядок сну, неправильне харчування, гіподинамія) [2, 3, 24, 28];
- зміна факторів навколишнього середовища (zmіна годинного поясу, змінна робота з порушенням циклічного ритму сну і байдорості) [18, 21, 24];
- психічні захворювання невротичного та психотичного характеру [5, 21, 28];
- застосування нейротропних фармакологічних препаратів або речовин, що впливають на функції ЦНС (β -блокатори, антидепресанти, алкоголь, никотин,

надлишкове вживання кофеїну та інших психостимуляторів у денний час) [2, 18, 28];

- органічні ураження структур мозку (пухлини, запальні захворювання та ін.) [5, 18, 21];
- соматичні та нейроендокринні захворювання (arterіальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіпертиреоз, цукровий діабет, хвороби суглобів, пухлини та ін.) [3, 5, 21, 28];
- бальовий синдром [2, 3, 28];
- стрес, депресія, тривога та ін. [18, 21].

Характеристика порушень сну представлена в табл. 1.

Гіпотоніки на сьогодні є найбільш використовуваними для нормалізації сну лікарськими засобами. Показання до їх застосування дуже широкі, а саме, лікування епізодичної, короткоспазмічної та хронічної інсомнії (остання частіше включається до структури психічної та соматичної патології) [6, 9, 12, 20, 22].

Фармакологічні вимоги до сучасних гіпотоніків

Проблема терапії розладів сну гіпотоніками у сучасному її уяв-

I.A.Зупанець — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Характеристики порушень сну

Порушення сну	Тимчасова характеристика	Основні причини
Інсомнія (безсоння)	Епізодична короткочасна (до 1 тижня)	Емоційний стрес, зміна звичної обстановки засинання, короткочасні соматичні хвороби, бальові відчуття
	Короткотривала (до 3 тижнів)	Функціональні розлади нервової системи, клімакс, депресії, тривалі бальові відчуття, епідемічний енцефаліт
	Постійна хронічна (більше 3 тижнів)	Тривалий невротичний стан, органічне ураження гіпоталамо-мезенцефальної області, хронічні соматичні захворювання, синдром обструкції верхніх дихальних шляхів у сні (храп, апноє), старече безсоння

ленні включає 2 самостійні завдання:

По-перше, вибір препарату, що викликає сон і наближається до так званого “ідеального снодійного”, вимоги до якого сформував ще у 1993 році N. Prinque.

Ідеальне снодійне повинно:

- добре всмоктуватися: надходити до мозку та викликати швидке настання ефекту (15-25 хв);
- селективно з'являється з гіпногенним рецептором та викликати лише снодійний ефект;
- мати швидко насижуючий профіль доза-ефект, що знижує вірогідність звикання, передозування та залежності від ліків;
- не взаємодіяти з іншими препаратами та метаболітами;
- достатньо швидко інактивується, не утворюючи активних або токсичних метаболітів;
- виводиться з організму впродовж 6-8 годин.

Ідеальне снодійне не повинно:

- пригнічувати дихальний або серцево-судинний центр;

- викликати ефект Hang-over (сонливість, загальна слабкість після пробудження);
- викликати кумуляцію, толерантність, звикання, ребаунду інсомнію, синдром відміни, залежність тощо;
- мати ембріотоксичні, тератогенні ефекти у разі прийому їх вагітними жінками;
- проникати до материнського молока у разі вживання лактуючими жінками;
- мати неприємні органолептичні або подразливі властивості.

У якості седативно-гіпнотичних засобів використовують активні сполуки пригнічувального типу дії, що гальмують процеси міжнейронної синаптичної передачі в ЦНС. Лікарські засоби цієї фармакологічної групи широко застосовуються у психіатричній, неврологічній, загальнотерапевтичній практиці у якості заспокійливих та снодійних засобів.

Друге завдання набагато ширше і стосується не кількісних оцінок, а якісних показників, що відображають вплив гіпнотика на організм пацієнта в цілому, пошук препарату, що в меншій мірі впливає на інші функції організму. Препарат повинен відновлювати притаманні організму власні автоколивальні процеси, не порушувати звичок буденного життя, самопочуття впродовж доби, тобто не погіршувати якість життя.

Еволюція снодійних засобів

Фармакологічна еволюція снодійних засобів представлена трьома поколіннями (схема).

Один із перших снодійних засобів — хлоралгідрат (використовується з XIX століття) виявляє заспокійливу, снодійну та проти судомну дію. Проте виражений подразливий ефект на шкіру та слизові оболонки та велика вірогідність розвитку залежності різко зменшили цінність хлоралгідрату як снодійного і на сьогодні він не застосовується [7, 19].

Похідні сечовини (бромуреїди — карбромал, бромізовал) теж не використовуються через виражену побічну дію (бромізм, ймовірний канцерогенний ефект) [7, 23].

Значним успіхом у пошуку снодійних стало відкриття німецьким хіміком Й.Фішером похідних 2,4,6-тригідроксипіrimідину (барбітуратів). У залежності від дози вони викликають: седативну, снодійну, наркотичну, протиепілептичну (“великі напади”) дію, підвищують активність мікросомальних ферментів печінки, пригнічують дихальний центр та мають схильність до кумуляції. На сьогодні для них є досить небагато показань: надмірне збудження ЦНС (психози, пограничні стани тощо), дуже важке безсоння за умови короткотривалої терапії, премедикація, проти судомна терапія. Побічна дія барбітуратів: ефект “сонного похмілля”, атаксія, стійке невдоволення якістю сну, феномен віддачі (нічні жахіття, часті просинання тощо), толерантність, потенціювання, психологічна та фізична залежність, значне порушення нормальної структури сну [6, 7].

Похідне хіазолонів — метаквалон викликає довготривалий

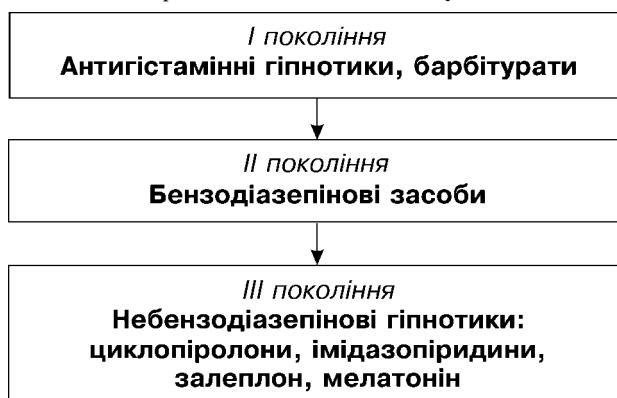


Схема. Покоління снодійних засобів

сон (6-8 годин), також чинить протисудомну, знеболювальну, протикашльову дію, не порушує нормальну структуру сну, але має кумулятивні властивості (період напіввиведення становить 20-40 год), через що рідко застосовується в клінічній практиці [7].

Наприкінці 60-их років минулого сторіччя було здійснено пропрів у лікуванні інсомнії винайденням бензодіазепінів, що знаходять широке застосування і сьогодні. Довготривалість та вираженість постсомнічних ефектів, седації залежить від величини періоду напіввиведення. Бензодіазепіни з коротким $T_{1/2}$ безпечніші для застосування, тому що до кінця ночі їх концентрація встигає знизитися до клінічно незначних величин. Снодійний ефект бензодіазепінів значно слабшає та втрачається впродовж 3-14 днів регулярного прийому (толерантність). Клінічно значущий синдром відміни розвивається звичайно при різкому перериванні терапії. Чим більші дози та триваліший період лікування, тим більший ризик розвитку залежності та тим більша вираженість синдрому відміни (прояви синдрому відміни: дисфорія та ребаундне безсоння, пітливість, запаморочення, тремор, зниження концентрації уваги) [2, 7].

Снодійні засоби третього покоління відомі з 1987-1988 років — зопіклон, золпідем та залеплон (останній з'явився на вітчизняному ринку у 2005 році). На відміну від бензодіазепінів, що стимулюють усі 3 підтипи ω -рецепторів, золпідем є переважно селективним стимулятором ω_1 -рецепторів (гіпнотичний ефект у "чистому" вигляді), а зопіклон займає проміжну позицію, з'язуючись з ω_1 -, ω_2 -рецепторами. Між тим підвищення доз може привести до зниження селективності та появи ефектів, характерних для бензодіазепінів (денна сонливість, зниження концентрації уваги, м'язової слабкості, парадоксальні психопатологічні реакції тощо). Відсутність у сучасних снодійних ефектів післядії у денний час у значній мірі покращує їх перено-

симість порівняно із групою бензодіазепінів [25].

На вітчизняному фармацевтичному ринку з'явився комбінований снодійний засіб "Ліксон", що містить зопіклону — 0,075 г, настоянки собачої кропиви — 43,5 мл, шишок хмеля — 6,5 мл, м'ятної олії — 0,14 г. Даний препарат відпускається без рецепта. У одній разовій дозі "Ліксону" (4 мл) міститься у 2,5 рази менша кількість зопіклону порівняно із вмістом одної таблетки зопіклону (7,5 мг). За рахунок наявності настоянок у складі препарату потенціюються процеси гальмування та зниження збудливості ЦНС.

У практичній медицині з 80-их років використовуються синтетичні аналоги гормону епіфізу — мелатоніну (Віта-мелатонін, Мелаксен). Основні ефекти мелатоніну: снодійний (виникає внаслідок впливу на терморегуляційні механізми); м'який седативний (знижує реактивність на звичайні оточуючі стимули, що приводить до м'якого та плавного засинання). Мелатонін зберігає та відновлює природну структуру сну, чергування фаз, їх тривалість, що особливо актуально для пацієнтів похилого віку [11, 27].

У багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні, до безрецептурних снодійних засобів належить похідне етаноламіну — доксилаамін (Сондокс). За механізмом дії подібний до димедролу: Ні-гістамінблокатор, М-холінблокатор. Проте у терапевтичній дозі викликає лише снодійний та седативний ефекти, не порушує нормальнє співвідношення фаз сну, полегшує засинання, збільшує тривалість та ефективність сну. При частому застосуванні виявляються побічні ефекти, пов'язані із механізмом фармакологічної активності: сухість у роті, порушення акомодації, закреп, утруднення сечовипускання, сонливість у денний час.

Відмінність трьох поколінь виявляється за наступними ознаками:

- ступінь селективності;
- послідовність виявлення фармакологічних ефектів при зростанні доз. Препарати І по-

коління одночасно виявляють різні ефекти (гіпнотичний, антиконвульсивний, анксиолітичний) уже при незначних дозах. Препарати II покоління мають відчутний дозозалежний ефект: гіпнотична дія настає слідом за анксиолітичною. Препарати III покоління — спочатку гіпноседативна дія, далі — транквілізуюча і решта ефектів;

- фармакокінетичні особливості (значна швидкість всмоктування притаманна для II та III поколінь, проте лише препарати III покоління вживають безпосередньо у ліжку для передження швидкого настання ефекту);
- здатність кумулювати та виявляти пролонговану дію і викликати денну післядію (виявляють II та особливо I покоління), що корелює із показниками метаболічного кліренсу та періоду напіввиведення;
- вплив на функції пам'яті, когнітивні функції (значно менший при вживанні III покоління);
- вплив на структуру сну (табл. 2);
- їмовірність розвитку залежності, синдрому відміни, толерантності.

У комплексній терапії інсомнічних розладів можуть застосовуватися седативні препарати. Вони зменшують психоемоційне напруження, підвищують чутливість до зовнішніх подразників. Усі седативні препарати мають здатність покращувати процеси засинання. Деякі седативні засоби чинять помірну транквілізуючу, антиневротичну дію. Вегетостабілізуючі властивості притаманні в тій чи іншій мірі усім седативним засобам [8, 14, 15, 16].

До седативних препаратів відносять: монокомпонентні засоби (броміди, препарати магнію, препарати рослинного походження: шишки хмеля, трава собачої кропиви, листя м'яти, трава материнки, пасіфлора, півонія, корінь з кореневищами валеріані, меліса лікарська) та комбіновані засоби (рослинні — Тривалумен, Меновален, Алталекс, Нервофлукс, Ново-пассит, Персен, Персен форте), комбіновані (Корвалдин, Кор-

Таблиця 2
Вплив препаратів на структуру сну

Стадії сну	I покоління	II покоління	III покоління	
	барбітурати	бензодіазепіни	зопіклон	золпідем
Період засинання	↓	↓	↓	↓
1 стадія	↓	↓	↓	↓
2 стадія ("сонні веретена")	↑	↑	→↑	→↑
3 та 4 стадії сну (повільнохвилювий сон)	↓	↓	↑	→↑
Параadoxальний сон	↓	→↓	→	→↑

Примітка: ↓ — пригнічення; ↑ — підвищення; →↓ — збереження

валол, Валокордин, Валокормід, краплі Зеленіна).

Седативні засоби потенціюють дію інших психотропних препаратів, що дозволяє зменшити дозу останніх при збереженні достатнього рівня активності та певною мірою нівелювати побічні ефекти.

Для корекції інсомнічних розладів можуть також застосовуватися гомеопатичні препарати. У комплексних антигомотоксичних препаратах ефективність дії окремих гомеопатичних компонентів взаємно доповнюється та посилюється, що взагалі забезпечує більш широкий спектр дії цих ліків [17].

На українському ринку представлені наступні гомеопатичні засоби гіпно-седативної дії: Нотта, Невросед, Неврохеель, Інсомнія, Валеріанеель, Сон-норма, Сноверин-ARN та ін.

Великий арсенал ліків, що застосовується для корекції даного стану, при їх застосуванні вимагає розробки підходів до фармацевтичної опіки пацієнтів. У ході проведеної роботи з літературними джерелами нами виділені наступні:

1. При зверненні пацієнтів за допомогою до провізора на першому етапі необхідно виключити загрозливі симптоми, що вимагають негайного звернення до лікаря (наприклад, довготривалу інсомнію; порушення сну супроводжується підвищеним артеріального тиску, сильними головними болями, запамороченням, болем за грудиною, що іrrадіює переважно у ліву половину тіла; інсомнія супроводжується відчут-

тям жару, пітливістю, сухістю у роті; безсоння проявляється на тлі вживання лікарських препаратів та ін.).

2. Рекомендації з "тігієни сну" є невід'ємною частиною лікування будь-яких розладів сну (рекомендації щодо тривалості сну, пріємних умов засинання та ін.).

3. При застосуванні лікарських засобів гіпно-седативної дії необхідно виділити наступні рекомендації:

- починати медикаментозне лікування слід із седативних засобів (бажано рослинного походження, таких як Меновален, Тривалумен);
 - надалі можливе застосування препаратів мелатоніну, безрецептурного доксиламіну (Донорміл, Сондокс), комбінованого засобу — Ліксону;
 - снодійні не рекомендуються для постійного систематичного вживання через небезпеку розвитку залежності, толерантності, синдрому відміни;
 - тривалість лікування гіпно-седативними засобами не повинна перевищувати 4-6 тижнів, проте оптимальним є терапія впродовж 10-14 днів;
 - при тривалому застосуванні гіпнотиків доцільно влаштовувати "лікарські канікули";
 - снодійні та седативні засоби протипоказані у випадках підвищеної чутливості до будь-якого з компонентів препарату;
 - при виявленні *пресомнічних розладів* використовують — короткоживучі бензодіазепіни (для усунення денної седації) за 1-2
- години до сну або гіпнотик III покоління залеплон; *при інтра-сомнічних розладах та нічних жахах* — бензодіазепіни середньої тривалості дії та довготривалі (флуразепам, нітразепам, лоразепам тощо), препарати III покоління (зопіклон, золпідем); *при ранніх пробудженнях* — бензодіазепіни середньої тривалості дії та довготривалі у мінімальних дозах (флуразепам, нітразепам, лоразепам тощо) і препарати III покоління (зопіклон, золпідем);
- для корекції *інсомній помірного ступеня* важкості особливо ефективні лоразепам, нітразепам, феназепам. Для корекції *важких інсомній* — реладорм, флуунітразепам, у виключччя випадках комбінацію барбітуратів і седативних транквілізаторів (діазепам або хлордіазепоксид);
- засоби гіпнотичної дії та сильнодіючі седативні засоби не рекомендують до вживання особам, діяльність яких вимагає швидкої та адекватної реакції (наприклад, водіям транспорту);
- інсомні з апніє є протипоказаннями для застосування барбітуратів або бензодіазепінів (I, II покоління гіпнотиків);
- для осіб, що потерпають від серцевої недостатності, неприпустимо призначати барбітурати (зменшують діурез), хлоралгідрат (токсична дія на міокард), мідазолам (депресорний вплив на ССС);
- усі холінолітичні засоби не використовують при затримці се-

- човиділення, аденомі простати, глаукомі (доксиламін, краплі Зеленіна, валокормід, беласпон, белоїд, белотамінал);
- при інфекційних ураженнях, порфиїї, розвитку гіпертермії не доцільне призначення барбітуратів через їх гематотоксичну дію;
 - препарати мелатоніну не призначають при цукровому діабеті, аутоімунних захворюваннях (імуностимуляція), терапії інгібіторами МАО, циклоспоринами, глюкокортикоїдами;
 - у першому триместрі *вагітності* тератогенну дію виявляють барбітурати,ベンзодіазепіни, доксиламін, зопіклон, золпідем, у меншій мірі — інші гіпнотичні засоби;
 - у дитячій практиці небажане використання гіпнотиків (їх призначення обмежено в більшості випадків до 12-15-річного віку);
 - раціональний темп зниження дози препарату — приблизно 25% за чверть періоду відміни;
 - барбітурати, метаквалон, хлоралгідрат є індукторами мікросомальних ферментів печінки, що особливо слід враховувати при сумісному вживанні антикоагулянтів, сульфаниламідів, гіпоглікемічних, гормональних (особливо стероїдних) засобів, оральних стероїдних контрацептивів;
 - усі снодійні здатні потенціювати седативні препарати та аналгетики;
 - одночасне вживання з алкоголем не рекомендується через складнопередбачувані, індивідуальні реакції з можливою летальністю;
 - у літніх пацієнтів усі снодійні здатні погіршувати якість когнітивних процесів, запам'ятовування та уваги. Пов'язане з віковими змінами збільшення часу елімінації може приводити до накопичення снодійного і розвитку синдрому відміни при прийомі звичайних терапевтичних доз.

Розвиток взаємного співробітництва між пацієнтом, лікарем і провізором, поєднання знань і досвіду — гарантія підвищення ефективності і безпеки лікарської терапії засобами гіпно-седативної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аведисова А.В. //Журн. неврол. и психиатрии. — 2003. — №1. — С. 51-53.
2. Вакуленко Л.А. //Новые мед. технол. — 2001. — №6. — С. 36-37.
3. Вейн А.М. //Терапевтический архив. — 1992. — Т. 64, №10. — С. 4-6.
4. Вейн А.М. //Современная психиатрия им. П.Б.Ганнушкина. — 1998. — №7. — С. 4-6.
5. Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушение сна и бодрствования. В кн.: Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 2001. — С. 391-413.
6. Горьков В.А. //Новые мед. технол. — 2001. — №6. — С. 39-40.
7. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. //Журн. неврол. и психиатрии им. Корсакова. — 1999. — Т. 99. — С. 63-67.
8. Зейгорник М.И. //Ремедиум. — 2000. — №9. — С. 85-86.
9. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / Под ред. проф. Я.И.Левина. — М.: Медпрактика, 2005. — 115 с.
10. Калмыкова Т.Н., Сирота Н.И. //Ліки України. — 2002. — №12. — С. 40-42.
11. Лабунец И.Ф. //Проблемы старения и долголетия. — 2005. — №4. — С. 313-315.
12. Левин Я.И. //Неврол. журн. — 2004. — Т. 9, №4. — С. 4-13.
13. Левин Я.И., Вейн А.М. //Росс. мед. журн. — 1999. — №3. — С. 16-19.
14. ОТС®-ответственное самолечение / Под ред. И.А.Зупанца, И.С.Чекмана. — 4-е изд., перераб. и доп. — К.: “Фармацевт Практик”, 2007. — 368 с.
15. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П.Черных, В.Ф.Москаленко и др. Под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных. — К.: “Фармацевт Практик”, 2004. — 192 с.
16. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А.Зупанец, В.П.Черных, С.Б.Попов и др. Под ред. В.П.Черных, И.А.Зупанца. — Х.: Фармітэк, 2006. — С. 220-253.
17. Чекман И.С. //Ліки України. — 2001. — №7-8. — С. 37-40.
18. Яхно Н.Н. //Журн. неврол. и психиатрии. — 2006. — №2. — С. 60-63.
19. Ball E.M. //Compr. Psychiatry. — 1997. — №23. — Р. 25-30.
20. Bradley T.D., Floras J.S. //Circulation. — 2003. — Apr. 1; 107 (12). — Р. 1671-1678.
21. Ford D.E., Kamerow D.B. //JAMA. — 1989. — №262. — Р. 1479-1484.
22. Janicak Ph.G. Handbook of psychopharmacotherapy //Lippincott Williams & Wilkins. — 1999. — №5. — Р. 18.

23. Kupler D.J., Reynolds III C.F. //New Engl. J. Med. — 1997. — №336. — P. 341-346.
24. Nakano H., Ikeda T., Hayashi M. et al. //Sleep. — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 169-172.
25. Raymond C. //Medicine special report. — 2000. — №3. — P. 14-24.
26. Shneerson J. //Practitioner. — 2006. — №247 (1644). — P. 231-235.
27. Tjuitou Y. //Gerontol. — 2001. — №7. — P. 100-105.
28. Zai C. //Semin. Clin. Neuropsychiatry. — 2000. — №5 (1). — P. 33-43.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.09.2008 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **лозартан калію** та **гідрохлортіазид** (Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код ATC C09DA01)

Хворій Ч. (49 років) з діагнозом ГХ II ст., гіпертензивне серце, НК II ст. було призначено препарат, який містить лозартан калію та гідрохлортіазид (перорально по 1 таблетці 1 раз на добу). Після другого прийому препарату, який містить лозартан калію та гідрохлортіазид, у хворої з'явився кашель, напади задухи, набряк слизової оболонки рота. Одночасно хвора приймала коріол. Препарат, який містить лозартан калію та гідрохлортіазид, було відмінено. Для корекції стану хворої призначено ентеросгель. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **100 МО синтетичного кальцитоніну лосося** (Засоби, що регулюють обмін кальцію. Код ATC H05B A01)

Хворій Л. (47 років) з діагнозом деформуючий остеопороз було призначено препарат, який містить 100 МО синтетичного кальцитоніну лосося (внутрішньом'язово по 100 МО 1 раз на добу). Через 30 хвилин після першого введення препарату, який містить 100 МО синтетичного кальцитоніну лосося, у хворої розвинулась анафілактична реакція. Препарат, який містить 100 МО синтетичного кальцитоніну лосося, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, після надання невідкладної допомоги (дексаметазон, супрастин, алтива) хвору було госпіталізовано до клінічної лікарні.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення по АР Крим ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505.
E-mail: vigilance@pharma-center.kiev.ua.

ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТОСТІ НА СТАН ОБМІНУ ЛІПІДІВ І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІЙ ПІДХІД ДО КОРЕНІЗАЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

I.А.Валітова, В.Я.Беренфус, С.В.Нальотов, Я.Ю.Галаєва

Донецький державний медичний університет

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; менопауза

Наведені власні дані про відмінності в порушенні обміну ліпідів у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), а також у жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) в постменопаузі залежно від наявності / відсутності інсулінорезистентності (ІР). У всіх хворих із ХСН незалежно від наявності / відсутності ІР виявлена абсолютнона гіпоальфаолестеринемія, а при наявності ІР також гіпертригліцидемія (рівень тригліцидів (ТГ) в 2,1-2,8 рази перевищує показник верхньої межі норми). У жінок з АГ в постменопаузі — гіперпре-бета- і гіпер-беталінопротеїнемії. Для хворих із ХСН та ІР характерна гіперліпідемія IV типу. Результатами оцінки стану ліпідного обміну у жінок з АГ в постменопаузі дозволяють визначити гіперліпідемію II Б типу. Хворим із ХСН і ІР з метою корекції метаболічних порушень пропонується призначати метформін у дозі 500 мг на добу + епадол у дозі 2 мг на добу. З тією ж метою у жінок з АГ в постменопаузі пропонується проводити замісну гормональну терапію з використанням естрадіолу валерату в дозі 2 мг на добу (драже "Прогінова" виробництва компанії "Шерінг") у поєднанні з епадолом у дозі 1 мг на добу (у хворих без ІР) і ловастатину у дозі 20 мг на добу + епадол у дозі 2 мг на добу (у хворих з ІР).

Найближчими роками ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) продовжуватимуть істотно впливати на динаміку захворюваності і смертності населення в економічно розвинених країнах і Україні [1, 9]. У структурі причин, що призводять до розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), ІХС і АГ, як і раніше, залишаються основними і разом посідають близько 70-80% [7, 11].

Протягом тривалого часу АГ і ІХС вважали захворюванням низького ризику для жіночої популяції. Лише нещодавно звернули увагу на те, що у жінок після настання менопаузи АГ виявляють частіше, ніж у чоловіків такого ж віку. Встановлено, що 50% усіх хворих з АГ складають жінки в період менопаузи [8, 11]. У жінок в постменопаузальному пе-

ріоді АГ є однією з серйозних медико-соціальних проблем, яка вносить великий вклад у розвиток таких життєнебезпечних ускладнень як мозковий інсульт і інфаркт міокарда. За даними статистики, серцево-судинні катастрофи є основною причиною смерті в популяції жінок старшого віку, від них вмирають 36% жінок [6, 12]. Нині клініцисти інтенсивно вивчають період менопаузи, оскільки в цей період серцево-судинні захворювання є причиною смерті в 5-6 разів частіше, ніж гормонозалежний рак молочної залози та ендометрію [4, 13].

Останнім часом особливу увагу дослідників і клініцистів привернув метаболічний синдром, який дуже часто виявляється у хворих з серцево-судинною патологією [2, 9]. Одним з проявів метаболічного синдрому є інсулінорезистент-

ність (ІР), при якій спостерігається зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози тканинами. Наслідком ІР є гіперінсулінемія (ГІ), яка може розглядатися як реакція адаптації, покликана подолати тканинну нечутливість до інсуліну. ГІ, що носить компенсаторний характер, приводить до цілого ланцюга негативних наслідків [5, 11]. Зокрема, ГІ веде до активації симпатоадреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем з підвищением вмісту в крові катехоламінів, реніну та ангіотензину II (АТII). Теорія гіперактивації нейро-гормональних систем (САС і РАС), що затвердилася сьогодні, є провідною теорією патогенезу ХСН, на її основі сформульовані принципи фармакотерапії даного синдрому [2, 10, 13].

Одним з наслідків ГІ є зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази (яка ще більше пригнічується при поганому гліке-

І.А.Валітова — канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармакології, клінічної фармації і фармакотерапії Донецького державного медичного університету

Таблиця 1

Показники стану обміну вуглеводів і рівня інсуліну в плазмі крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю ($M \pm \sigma$)

Показник	Хворі без порушень обміну вуглеводів (n=188)	Хворі з виявленою IP (n=108)
Глікемія натщесерце, ммоль/л	4,96±0,31	6,00±0,34
Глікемія через 2 год після навантаження глюкозою, ммоль/л	—	7,97±0,67
Рівень інсуліну в плазмі крові, мМЕ/мл	—	39,7±2,15

мічному контролі), що сприяє гіпертригліцидемії, підвищенню утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і зниженню рівня холестерину в ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ). Останніми роками стало очевидним, що IP, а також компенсаторна ГІ відіграють провідну роль у регуляції обміну ліпідів [3, 14]. Подібні порушення обміну ліпідів посилюють перебіг атеросклерозного процесу — етіопатогенетичного фактора ІХС і АГ. Також ці зміни деякі автори розглядають як основні (патогенетичні) моменти виникнення або посилення АГ у клімактеричному періоді. Останнім часом цей комплекс змін, що відбувається у зв'язку з настанням менопаузи, прийнято називати “менопаузальний метаболічний синдром” [1, 6, 12].

Метою даної роботи було виявлення поширеності IP у різних категорій хворих з серцево-судинною патологією, а саме у хворих з ХСН, причиною якої стала ІХС і у жінок з АГ в постменопаузі, а також оцінка її впливу на стан обміну ліпідів і методів їх фармакотерапевтичної корекції.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 296 хворих з ХСН, причиною якої була ІХС. Стадію ХСН визначали за класифікацією Українського наукового товариства кардіологів (1997); у всіх хворих вона відповідала ІА-ІІБ стадіям. Середній вік хворих, які взяли участь у дослідженні, склав 56,3±3,19 років. Також було обстежено 136 жінок у віці 45-65 років. Середній вік хворих, які взяли участь в дослідженні, склав 57,6±3,14 років. Умовою включення в дослідження були: природна (не менше ніж два роки) або хірургічна (не менше ніж три місяці) менопауза, есенціальна (первинна) гіпертензія І-ІІ стадії.

Для визначення IP усім хворим визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищим або рівним 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету (ЦД) II типу (призначалася консультація ендокринолога). Якщо рівень глю-

кози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. Згідно з рекомендаціями ВООЗ цей тест проводиться таким чином. Після забору крові на аналіз рівня глюкози натщесерце пацієнт приймає перорально 75 г глюкози, розчиненої в 300 мл води (пити протягом 5 хв). Кров на визначення рівня глюкози беруть через 1 і 2 год після прийому глюкози. У нормі через 1 годину після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 год вище або рівний 7,8 ммоль/л, то говорять про порушену толерантність до навантаження глюкозою (ТНГ). Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (рідер “PR2100 Sanofi diagnostic pasteur”, Франція) за допомогою набору “Insulin ELISA”. У хворих з ХСН і виявленою IP визначали початкове значення рівня інсуліну, надалі через 2, 4 і 6 місяців. Сподівані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл.

Стан ліпідного обміну оцінювався у зв’язку з наявністю/відсутністю інсулінорезистентності (IP). З цією метою визначали рівень загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові по методу Ілька, заснованому на реакції Лібермана-Бурхардта; рівень тригліцидів (ТГ); вміст ЛПВЩ визначали по методу Бурштейна, потім розраховували показники ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (Т.Т.Березов, 1990). Відомо, що якщо рівень ТГ перевищує показник 5,6 ммоль/л, то вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ визначити не представляється можливим. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою:

$$IA = \frac{ZXC - XСПЛВЩ}{XСПЛВЩ} .$$

Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 1 і 2, у 188 хворих з ХСН (63,5%) і у 90 (62,0%) хворих жінок з АГ в пост-

Таблиця 2

Показники стану обміну вуглеводів і рівня інсуліну в плазмі крові у хворих жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі ($M \pm \sigma$)

Показник	Хворі без порушень обміну вуглеводів (n=90)	Хворі з виявленою IP (n=46)
Глікемія натщесерце, ммоль/л	4,95±0,33	6,01±0,36
Глікемія через 2 год після навантаження глюкозою, ммоль/л	—	8,00±0,73
Рівень інсуліну в плазмі крові, мМЕ/мл	—	32,2±2,88

Таблиця 3

Показники стану ліпідного спектра крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності/відсутності інсульнорезистентності ($M \pm \sigma$)

Показник	Хворі без порушень обміну вуглеводів (n=188)	Хворі з виявленою IP (n=108)
ЗХС, ммоль/л	7,51±0,98	6,86±0,78
ТГ, ммоль/л	3,92±0,46	7,85±0,67
ЛПВЩ, ммоль/л	0,71±0,09	0,63±0,07
ЛПНЩ, ммоль/л	5,04±0,53	—
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,78±0,02	—
ІА	9,6±1,2	9,8±1,2

менопаузі рівень глікемії натще-серце був нижчий, ніж 5,6 ммоль/л. У з'язку з цим їм не проводився тест навантаження глюкозою і не визначався рівень інсульніу в плазмі крові. У той же час у 108 (36,5%) з 296 хворих з ХСН і у 46 (38,0%) з 136 жінок з АГ рівень був вище, ніж 5,6 ммоль/л, але нижче, ніж 6,1 ммоль/л. Цим хворим був проведений пероральний тест на толерантність до навантаження глюкозою. В результаті було виявлено, що у всіх цих хворих рівень цукру через 2 год був вищий, ніж 7,8 ммоль/л, тобто була встановлена толерантність до навантаження глюкозою (ТНГ) (табл. 1 і 2).

Оцінка рівня інсульніу в плазмі крові показала, що у хворих з ТНГ цей показник перевершує нормальний в 1,3-1,6 рази (табл. 1 і 2), що свідчить про наявність у даного контингенту хворих IP.

Незважаючи на схожість порушень обміну вуглеводів у різних категорій хворих з серцево-

судинною патологією, аналіз стану обміну ліпідів показав, що тут є істотні відмінності, обумовлені як наявністю/відсутністю IP у хворих, так і нозологічною одиницею (табл. 3 і 4).

У хворих з ХСН порушення з боку обміну ліпідів виявлені незалежно від наявності/відсутності IP (табл. 3). Така ситуація пояснюється тим, що в 95% випадків причиною ІХС є атеросклерозний процес. У всіх хворих, в яких виявлена IP, спостерігаються істотні зміни в ліпідному спектрі крові, відмінні від таких у хворих без IP. Результати оцінки стану ліпідного обміну у хворих з ХСН показали (табл. 3), що для всіх хворих незалежно від наявності/відсутності IP характерна гіперхолестеринемія. Відмінності рівня ЗХС у групах недостовірні ($p>0,05$). У всіх хворих з ХСН, незалежно від наявності/відсутності IP, виявлено абсолютна гіпоальфахолестеринемія (низький рівень ЛПВЩ), що вима-

гає медикаментозної корекції. Для хворих з IP характерна гіпертригліцидемія (рівень ТГ в 2,1-2,8 рази перевищує показник верхньої межі норми). Рівні ЛПНЩ і ЛПДНЩ могли бути визначені тільки у категорії хворих без порушень вуглеводного обміну. Ці показники свідчать про гіперпребета- і гіпер-беталіпопротеїнемії (високі рівні в крові ЛПНЩ і ЛПДНЩ). У всіх хворих з ХСН, незалежно від наявності/відсутності IP, величина ІА відповідає рівню, який втрічі перевищує середній, що свідчить про надзвичайно високий ступінь ризику атеросклерозного ураження судин. У цілому виявлені значні порушення обміну ліпідів у всіх категоріях хворих з ХСН, що відповідають II Б (у хворих без порушень обміну вуглеводів) і IV (у хворих з IP) типам гіперліпідемії і вимагають медикаментозної корекції.

У всіх пацієнток з АГ в постменопаузі з виявленою IP виявлені істотні зміни в ліпідному спектрі крові, відмінні від таких у хворих без IP. Результати оцінки стану ліпідного обміну у хворих з АГ в менопаузі показали (табл. 2, 3), що у всіх хворих без IP рівень ЗХС і ТГ дещо перевищує верхню межу норми, а для жінок з IP характерна гіперхолестеринемія і гіпертригліцидемія (рівень ТГ в 2 рази перевищує показник верхньої межі норми), а також високий рівень ЛПНЩ і ЛПДНЩ у крові, що свідчить про гіперпребета- і гіпер-беталіпопротеїнемії. Високий показник ІА характерний тільки для хворих з виявленою IP, а загальна оцінка порушень обміну ліпідів у цих пацієнтів дозволяє визначити гіперліпідемію II Б типу.

На підставі проведеного аналізу порушень обміну вуглеводів і ліпідів у різних категорій хворих з серцево-судинною патологією був запропонований диференційований підхід до проведення у них фармакотерапевтичних заходів.

Фармакотерапія хворих з ХСН, які брали участь у дослідженні, визначалася з урахуванням основного захворювання, яке при-

Таблиця 4

Показники стану ліпідного спектра крові у хворих жінок з артеріальною гіертензією в постменопаузі залежно від наявності/відсутності інсульнорезистентності ($M \pm \sigma$)

Показник	Хворі без порушень обміну вуглеводів (n=90)	Хворі з виявленою IP (n=46)
ЗХС, ммоль/л	6,48±0,90	6,98±0,76
ТГ, ммоль/л	1,88±0,41	3,81±0,68
ЛПВЩ, ммоль/л	1,69±0,08	0,98±0,07
ЛПНЩ, ммоль/л	3,93±0,56	4,28±0,62
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,85±0,10	1,73±0,15
ІА	2,60±0,16	6,10±0,90

звело до розвитку ХСН, тобто ІХС, стадії ХСН, а також наявності порушень метаболізму та їх вираженості.

Мета фармакотерапевтичних заходів полягала в:

- стабілізації перебігу основного захворювання (зниження потреби в нітрогліцерині);
- титруванні доз лізиноприлу і небівололу;
- корекції порушень обміну ліпідів;
- корекції IP.

Фармакотерапія хворих з ХСН без IP була визначена таким чином: органічні нітрати (ізосорбід динітрат 20-80 мг на добу, нітрогліцерин по 0,5 мг при нападах стенокардії), лізиноприл 2,5-20 мг на добу, фуроsemід 20-80 мг на добу, небіволол 0,625-5 мг на добу, ловастатин у дозі 20 мг на добу + епадол у дозі 2 мг на добу. Хворим з IP з метою її корекції пропонується призначати метфор-

мін у дозі 500 мг на добу + епадол у дозі 2 мг на добу.

Дозовий режим ізосорбіду динітрату, лізиноприлу, небівололу визначався індивідуально з урахуванням рекомендацій щодо призначення даних препаратів у хворих з ХСН. Включення в стандартну терапію серцевих глікозидів було визнано недоцільним, оскільки у всіх пацієнтів був зареєстрований синусовий ритм.

Хворі жінки з АГ в постменопаузі отримували комбіновану терапію: небіволол у дозі 5 мг на добу (на один прийом вранці) + спіронолактон у дозі 75 мг на добу (на три прийоми по 25 мг на прийом). З метою корекції метаболічних порушень у даного контингенту хворих пропонується проводити замісну гормональну терапію (ЗГТ) шляхом застосування естрадіолу валерату в дозі 2 мг на добу (драже "Прогінова" виробництва компа-

нії "Шерінг") у поєднанні з епадолом у дозі 1 мг на добу (у хворих без IP) і ловастатину у дозі 20 мг на добу + епадол у дозі 2 мг на добу (у хворих з IP).

ВИСНОВКИ

1. Для хворих з ІХС, ускладненою ХСН, а також жінок з АГ в постменопаузі характерна висока поширеність IP, яка досягає 36,5-38%.

2. У хворих з серцево-судинною патологією наявність IP визначає розвиток гіперліпідемії II Б або IV типу.

3. Важкість порушень обміну ліпідів у хворих визначає не тільки наявність IP, але також і тяжкість основного захворювання.

4. Пропонується диференційований підхід до корекції метаболічних порушень при різній серцево-судинній патології з урахуванням наявності / відсутності IP і важкості захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В.И., Запровальна О.Е. //Укр. тер. журн. — 2001. — Т. 3, №1. — С. 22-28.
2. Воронков Л.Г. //Укр. кардіол. журн. — 1999. — №1. — С. 5-8.
3. Воронков Л.Г. //Укр. тер. журн. — 2001. — Т. 3, №1. — С. 17-20.
4. Нестеров Ю.И., Гольдберг Г.А., Детковская Н.А. //Клин. мед. — 1999. — №8. — С. 33-36.
5. Никула Т.Д., Войтович Н.С., Кармазіна О.М. //Укр. мед. часопис. — 2000. — №2. — С. 65-70.
6. Сергієнко О.О., Урбанович А.М. //Укр. мед. часопис. — 1998. — №7. — С. 90-96.
7. Abraham W.T., Singh B. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1999. — №3. — Р. 1-7.
8. Anker S.D., Rauchhaus M. //Eur. J. of Heart Failure. — 1999. — №1. — Р. 127-131.
9. Brutsaert D.L. //Eur. Heart J. — 2000. — №2. — Р. 94-96.
10. Colucci W.S. //Amer. J. Cardiol. — 1997. — №8. — Р. 151-251.
11. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. //Eur. Heart J. — 1999. — №6. — Р. 421-428.
12. Doughty R.N., McMahon S., Sharpe N. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — Р. 1060-1066.
13. Gheorghiade M., Bonow R.O. //Circulation. — 1997. — №3. — Р. 282-289.
14. Kannel W.B. //J. Clin. Epidemiol. — 2000. — №3. — Р. 229-235.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (0622) 95-84-44.
Донецький державний медичний університет

Надійшла до редакції 29.05.2008 р.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЛАКТУЛОЗИ У ДІТЕЙ З ДОЛІХОСИГМОЮ НА ФОНІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

A.B.Нальотов

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: діти; доліхосигма; дисплазія; сполучна тканина; хронічні запори; лактулоза

Обстежено 42 дитини з доліхосигмою у віці від 3 до 17 років. У більшості пацієнтів реєструвалося сполучення скарг на болі в животі, хронічні запори, явища метеоризму. Для даних пацієнтів характерна наявність змішаної форми захворювання. Виявлено, що у дітей з доліхосигмою з високою частотою виявляється безліч фенотипових маркерів дисплазії сполучної тканини. Характерним є сполучення доліхосигми з іншими аномаліями товстої кишki: колоноптозом і хворобою Пайра. Всім дітям у план базисної медикаментозної терапії доданий препарат лактулози. Доза лактулози підбиралася індивідуально. Медикаментозна терапія пацієнтам проводилася в сполученні з корекцією відповідної дієти. На фоні проведеного лікування виявлене зменшення клініки запору, метеоризму і бульових відчуттів у обстежених пацієнтів. Після виписки із клініки всім дітям було рекомендовано продовжити прийом препарату лактулози під контролем частоти випорожнень. Препарати лактулози показані до включення в терапію дітей з доліхосигмою.

В останні роки в дитячому віці серед патології травної системи зросла питома вага аномалій шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Пороки розвитку товстої кишki зустрічаються у дітей значно частіше за інші аномалії ШКТ — факт, який не має поки що вичерпного пояснення [9]. Серед аномалій товстої кишki найбільш часто зустрічається доліхосигма — уроджене подовження сигмовидної кишki, що є фоно-вим станом у розвитку хронічних і функціональних захворювань не тільки товстої кишki, але й всієї травної системи [1, 2, 6, 9]. За різними літературними даними поширеність доліхосигми серед пацієнтів дитячого віку сильно коливається. За даними педіатричних досліджень, доліхосигма зустрічається у 15% здорових дітей, а у дітей, що страждають на хронічні запори і рецидивуючі болі в животі, цей показник коливається від 25% до 50% [2, 9]. Виявлення доліхосигми у здор-

вих дітей, у яких не виявляють характерних для даної аномалії абдомінального бульового синдрому, явищ хронічного запору, метеоризму, дає підставу розглядати подовження сигмовидної кишki в таких випадках як варіант норми [2].

Я.С.Ціммерман вважає, що вроджена доліхосигма спричиняє запори, а запор — розвиток доліхосигми внаслідок формування механічних перешкод для просування вмісту по кишці через її атонію та звивистість. У результаті виникає порочне коло. О.І.Льонюшкін називає доліхосигму “переддвер’ям патології”, своєрідним тлом для розвитку клінічної патології.

Ряд авторів у патогенезі розвитку аномалій товстої кишki наголошує на ролі дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [5, 11-13]. Від метаболічних процесів, що відбуваються в сполучній тканині, залежать процеси адаптації організму, стабільність органів і систем.

Сполучна тканина являє собою класичний приклад функціональної системи, всі елементи якої перебувають у взаємозв’язку і взаємозалежності, виконуючи численні і дуже важливі функції, реагує практично на всі фізіологічні і патологічні впливи. Порушення кожного з компонентів сполучної тканини відбуваються на інших, а також призводять до змін системи в цілому, впливаючи на організм, на його фенотип, патологічні стани, характер перебігу метаболічних, запальних і імунних процесів [3, 7]. Вплив патогенних факторів у певний термін антенатального періоду, коли єде формування товстої кишki і її зв’язкового апарату, будуть викликати диспластичні зміни структур її сполучної тканини, що, у свою чергу, спровокує формування аномалій і пороків розвитку товстої кишki і її зв’язкового апарату [9]. Усюдисутність сполучної тканини в організмі людини може призводити при ДСТ до формування безлічі фенотипових маркерів, торкаючись усіх систем органів пацієнта.

А.В.Нальотов — асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекцій
Донецького національного медичного університету ім. М.Горького

Головним клінічним проявом доліхосигми є хронічний запор, що носить кологенний характер і обумовлений механічною перешкодою для проходження калових мас [1]. Запор зустрічається в будь-якому віці і відноситься до найпоширеніших патологічних станів. Запори представляють важливу медико-соціальну проблему у всіх країнах світу, насамперед через їхню велику поширеність, зниження соціальної активності і якості життя хворих. Вважається, що запорами страждає до 50% усього населення, а серед хворих гастроентерологічного профілю вони зустрічаються в 70% пацієнтів [4]. Хронічні запори у дітей по літературних джерелах зустрічаються до 30-50% пацієнтів із захворюваннями травного тракту [8]. У деяких дітей запор виникає вже на першому місяці життя, як правило, після введення прикорпу; рідше в більш пізному віці, але звичайно не пізніше початку відвідування школи [2]. Розвиток і нарощання симптомів при доліхосигмі в пацієнтів шкільного віку обумовлені зниженням компенсаторних можливостей організму, розвитком стазу кишкового вмісту. Великий обсяг калових мас щільно виконує додаткові петлі подовженої сигмоподібної кишки, що і є механічною перешкодою. Поступово до порушень дефекації приєднується біль у животі і метеоризм, а також явища іントоксикації. Частота актів дефекації звичайно не перевищує двох разів на тиждень. Біль у животі носить періодичний, колікоподібний, іноді постійний характер, підсилюючись при переповненні товстої кишки каловими масами, після фізичних навантажень, рясного прийому їжі [1, 2].

Рішення проблеми хронічних запорів представляє певні складності, насамперед через розмаїтість етіологічних факторів, відсутність єдиного погляду на патогенез запорів, неопрацьованість діагностичних стандартів і підходів до лікування.

Усунення явищ хронічного запору у дітей з доліхосигмою є досить складним завданням у зв'яз-

ку з тим, що запор є наслідком органічної патології. У плані консервативної терапії у даних пацієнтів необхідно підходити комбіновано з регулюванням дієти, лікуванням фізкультурою, а також призначенням лікарських препаратів, що знижують клінічні прояви запору, нормалізують моторику товстої кишки, а також поліпшують мікрофлору кишечника. Однак у літературі мало приділяється уваги тому, які лікарські засоби є найбільш ефективними в лікуванні хронічного запору у дітей з доліхосигмою.

У лікуванні дітей з доліхосигмою, які мають клініку запору, на наш погляд, великі перспективи з огляду на безпеку та ефективність застосування мають препарати лактулози — дисахариду молочного цукру. Лактулоза не піретравлюється у верхніх відділах ШКТ, тому що людина не має ферментів, здатних гідролізувати її до відповідних моносахаридів. Потрапляючи в незміненому вигляді в товсту кишку, лактулоза гідролізується там під дією мікрофлори спочатку до моносахаридів (фруктози і галактози), а потім до коротколанцюгових жирних кислот і за рахунок зниження pH, осмотичного ефекту збільшують обсяг вмісту товстої кишки, підсилюють її перистальтику, розм'якшують і знижують в'язкість калових мас, а також створюють поживне середовище для росту облігатних бактерій [4, 10].

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням на базі гастроентерологічного відділення МДКЛ №1 м. Донецька перебувало 42 дитини у віці від 3 до 17 років з доліхосигмою. Всім пацієнтам проводилися загальноприйняті клініко-лабораторні, інструментальні методи дослідження.

Результати та їх обговорення

Зробивши ретроспективний аналіз історій хвороби, ми виявили, що за останні 3 роки зросла кількість дітей з уродженою аномалією товстої кишки на 12,3%.

При надходженні у всіх дітей можна було виявити характерні скарги. Найбільш часто виявлялися болі в животі, хронічні запори, явища метеоризму.

Біль у животі реєструвався у 39 (92,9%) дітей, носив періодичний характер, який підсилювався на висоті запору, після прийому рясної кількості їжі і фізичного навантаження. У дітей шкільного віку біль носив більш постійний характер з локалізацією в гіпогастрії. Явища хронічного запору виявлені у 36 (85,7%) дітей. У половини пацієнтів затримка випорожнень досягала 48-72 годин — 20 (47,6%) дітей, у 12 (28,6%) — тривалість запорів досягала 4 діб, а у 4 (9,5%) пацієнтів можна було спостерігати більш тривалі запори до 5-6 днів і лише у 6 (14,3%) дітей були відносно регулярні випорожнення. У літньо-осінній період у 29 (69,0%) пацієнтів відзначено зниження інтенсивності запорів і наявність щоденних випорожнень, що пов'язано із включенням у раціон харчування в даний період року великої кількості фруктів, овочів, компотів і соків. Симптоми метеоризму визначалися у 32 (76,2%) пацієнтів. Крім того, у 14 (33,3%), пацієнтів можна було виявити ознаки хронічної інтоксикації з характерною клінікою: зниженням апетиту, нудотою, слабкістю, стомлюваністю, головними болями, низькою масою тіла.

З огляду на провідний спектр скарг на бальовий синдром або синдром хронічного запору ми намагалися виділити переважаючу клінічну форму захворювання. У обстежених дітей переважала змішана форма захворювання — 33 (78,6%). У даних дітей поряд з нерегулярним випорожненням виникав періодичний біль у животі. Констипаційна форма із превалюванням симптомів запору відзначена у 3 (7,1%) дітей; бальова форма, для якої характерна перевага бальових відчуттів, — у 6 дітей (14,3%).

При об'єктивному огляді привертала увагу безліч зовнішніх маркерів ДСТ. Кількість стигм у пацієнтів коливалася від 5 до 9.

Найбільш часто виявлялися: порушення постави різного ступеня виразності, воронкоподібна деформація грудної клітини, діастаз прямих м'язів живота, пахові або пупкові грижі.

Дані іригодослідження показали, що в більшості пацієнтів — у 34 (81,0%) було виявлене сполучення доліхосигми з іншими вродженими аномаліями товстої кишки, з такими як хвороба Пайра — у 18 (42,9%) і колоноптоз — у 16 (38,1%). Ізольвана рентгенологічна картина доліхосигми виявлена лише у 8 (19,0%) дітей.

Проведене інструментальне обстеження показало наявність у всіх дітей вісцеральних маркерів ДСТ, що свідчить про системність процесів ДСТ. У 21 (50,0%) дитини виявлена ДСТ серця — пролапс мірального клапану, додаткові хорди порожнині лівого

шлуночка, у 25 (59,5%) — перетяжки жовчного міхура, а у 13 (31,0%) — нефроптоз.

За час перебування в клініці всім дітям на тлі відповідної дієти з використанням продуктів і страв, що підсилюють секреторну і моторну функції кишечника, призначалися препарати лактулози. Доза лактулози підбиралася індивідуально. Уже через 2 тижні в 22 (52,4%) дітей на тлі проведеної терапії відзначена нормалізація консистенції випорожнень — вони ставали менш щільними, акт дефекації частішав до 1 разу на 1-2 доби. У 18 (42,9%) пацієнтів відзначено зменшення явищ метеоризму. На тлі зниження клініки запору у 18 (42,9%) дітей відзначено зникнення болевого абдомінального синдрому, в інших дітей інтенсивність болю знишилась.

Після виписки пацієнтам рекомендувалося дотримання відповідної дієти, а також продовження прийому препарату під контролем частоти актів дефекації і консистенції випорожнень. Побічних ефектів ми не виявили. Переносимість препарату у всіх 42 (100%) дітей була доброю.

Таким чином, у дітей доліхосигма в більшості випадків сполучається з іншими вродженими аномаліями товстої кишки, такими як хвороба Пайра, колоноптоз. У даних пацієнтів у плані консервативного лікування клініки запору на тлі лікувальної фізкультури і контролю дієти, на наш погляд, високу перспективу має застосування препаратів лактулози. Крім того, пацієнти з доліхосигмою вимагають поглибленого інструментального обстеження для виявлення вісцеральних маркерів ДСТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова О.Ю. //Врачебная практика. — 2003. — №5. — С. 13-16.
2. Белоусова О.Ю. //Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — №6. — С. 17-19.
3. Богмат Л.Ф., Ахназарянц Э.Л., Кашина В.Л., Нелина И.Н. //Травма. — 2005. — Т. 6, №4. — С. 381-384.
4. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. //Современная педиатрия. — 2005. — №5 (9). — С. 94-96.
5. Демін В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. //Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 50-56.
6. Крамний І.О., Ворожній О.І., Кривцун С.А., Білоусова О.Ю. //Укр. радіол. журн. — 2000. — №1. — С. 48-51.
7. Куликов А.М., Медведев В.П. //Росс. семейный врач. — 2000. — №4. — С. 37-51.
8. Лаптев Л.А., Пыков М.И., Звёздкина Е.А. //Вестник рентгенол. и радиол. — 2004. — №1. — С. 42-46.
9. Лёнюшин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999. — 368 с.
10. Марушко Ю.В. //Здоровье ребёнка. — 2007. — №4 (7). — С. 22-26.
11. Осипенко М.Ф. //Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т.15, №4. — С. 74-81.
12. Смирнов А.Н., Дорофеева Е.И., Жаров А.Р. и др. //Детская хирургия. — 2007. — №1. — С. 10-14.
13. Смирнов А.Н., Дорофеева Е.И., Чундукова М.А., Залихин Д.В. //Детская хирургия. — 2004. — №3. — С. 41-43.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (0622) 95-84-44.
Донецький державний медичний університет

Надійшла до редакції 07.08.2008 р.

СТРУКТУРНІ ЧИННИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ДАЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАТИ ЇХ МІСЦЕ В БІОФАРМАЦЕВТИЧНІЙ КЛАСИФІКАЦІЙНІЙ СИСТЕМІ

**А.Г.Артеменко, М.А.Кулінський, П.Г.Поліщук, Є.Н.Муратов,
І.Ю.Борисюк, В.Є.Кузьмін, М.Я.Головенко**

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Ключові слова: біофармацевтична класифікаційна система; QSPR; симплексне представлення молекулярної структури; класифікаційні дерева; проекції на латентні структури

У результаті проведених досліджень отримані комп'ютерні моделі, які описують такі біофармацевтичні властивості лікарських препаратів як розчинність та проникнення крізь біомембрани. Вони мають значну прогнозуючу здатність і можуть бути використані при визначені положення сполук у біофармацевтичній класифікаційній системі. Охарактеризовано структурні чинники (лінкери, функціональні групи, термінальні фрагменти та цикли), що сприяють або перешкоджають прояву досліджуваних властивостей. Наявність у сполуках трет-бутиламіно- та ізопропіламіногруп значною мірою перешкоджає проникненню, а при збільшенні довжини поліметиленових ланцюжків ($-C_4H_8$ і вище) цей показник практично не міняється, проте розчинність помітно знижується. У ряду насичених циклів гетероцикли в порівнянні з карбоциклами зменшують ступінь проникнення, так як і в ряду кислота-амід-ефір показник, що характеризує проникнення речовини крізь біомембрани, збільшується, незважаючи на те, що аміди карбонових кислот розчиняються краще за ефіри.

Генеричні лікарські засоби, заявлені як терапевтично еквівалентні і є взаємозамінними, мають відповідати стандартам якості як і референтний препарат. Для оцінки еквівалентності застосовуються такі методи [7]:

1) порівняльні фармакокінетичні дослідження відповідно до вимог, прийнятих в Україні;

2) порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;

3) порівняльні клінічні дослідження;

4) порівняльні дослідження *in vitro*.

Для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії для орального застосування можуть бути проведені дослідження *in vitro*. Прийняття рішення щодо реєстрації генеричного лікарського засобу без проведення

досліджень біоеквівалентності *in vivo* на підставі досліджень *in vitro* відповідно до світової практики має називу проходження за процедурою "біовейвер".

Процедура біовейвер базується на біофармацевтичній класифікаційній системі (БКС), яка дозволяє розділити всі діючі речовини на чотири класи відповідно до їх розчинності у водних розчинах і ступеня проникнення. Коли вищезазначені показники комбінують з розчиненням лікарського засобу, то система враховує три головні фактори: розчинення препарату, біофармацевтичну розчинність і ступінь проникнення діючої речовини [2, 4].

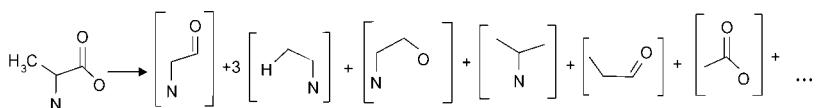
Всі діючі речовини поділяються на чотири класи згідно з класифікацією БКС:

- клас 1: речовини з високою розчинністю і високим ступенем проникнення;

- клас 2: речовини з низькою розчинністю і високим ступенем проникнення;
- клас 3: речовини з високою розчинністю і низьким ступенем проникнення;
- клас 4: речовини з низькою розчинністю і низьким ступенем проникнення.

Спрощення зазначених процедур може бути досягнено на передньому розгляді лікарських засобів, що плануються як біовейвери. Для цього необхідно мати надійний простий метод, який дає можливість прогнозувати клас (1-4), до якого необхідно віднести відповідний препарат. Враховуючи відсутність належної методики, метою нашого дослідження було створення комп'ютерних моделей, здатних робити прогноз. Задля цього ми використали метод, який описує кількісне співвідношення "структурна — властивість" (QSPR) створеного на основі симплексного представлення молекулярної структури та статистичних методів класифікацій-

А.Г.Артеменко — канд. хім. наук, ст. науковий співробітник відділу молекулярної структури Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України (м. Одеса)



Схема

них дерев і проекцій на латентні структури.

Матеріали та методи

У наших дослідженнях були використані наступні лікарські засоби, що відносяться до різних класів БКС [9].

1 клас: албутерол, алопуринол, амлодіпін (амло), амоксцилін, антипірин, дексаметазон, дилтіазем, зидовудин, ізосорбіду мононітрат, кетопрофен, ламівудин, левоноргестрел, левофлоксацин, метронідазол, мідазолам, міноциклін, морфін, ніфедіпін, офлоксацин, преднізолон, пропілтіоурацил, ставудин, фенобарбітал, фуконазол, хінін, еналаприл, ацетамінофен*, діазепам*, ізоніазид*, леводопа*, метопролол*, парацетамол*, піразинамід*, саліцилова кислота*, етинілестрадіол*.

2 клас: азатіоприн, азитроміцин, альпразолам, варфарин, галоперидол, гліпізид, грізофульвін, даназол, дапсон, диклофенак, індометацин, ітраконазол, карбамазепін, карведилол, кетоконазол, лансопразол, мебендазол, мефлохін, налідіксова кислота, невірапін, піроксикам, празиквантел, ритонавір, рифампіцин, спіронолактон, тамоксифен, терфенадин, триметоприм, ібуuprofen*, іопаное́ва кислота*, ловастатин*, напроксен*, оксапрозин*, флубіпрофен*, цизаприд*.

3 клас: атропін, ацикловір, вальсартан, ганцикловір, дидано-

зин, диклоксацилін, залцитабін, ломефлоксацин, метилдофа, метотрексат, надолол, правастатин, ранітидин, тетрациклін, фамотидин, цефазолін, ципрофлоксацин, еритроміцин, атенолол*, гідрохлортіазид*, метформін*.

4 клас: сульфасалазин, талінолол, фуросемід, хлортіазид (зірочками * відмічені препарати, віднесені до тестового набору). Вони відбиралися випадково і не використовувались при побудові моделей, а на них лише перевірялась прогнозуюча здатність моделей.

Метод симплексного представлення молекулярної структури [1, 12, 13] був використаний для побудови моделей, здатних класифікувати сполуки в рамках БКС. До вибірки сполук, що вивчалися, увійшли 95 зазначених лікарських засобів, які належать до 4 класів БКС. Потім вся вибірка була розбита на два набори: навчальний — 76 сполук і тестовий — 19.

Опис препаратів здійснювався методом симплексного представлення молекулярної структури [1, 12, 13], у якому використовували дескриптори, що відображають кількість чотириатомних фрагментів (симплексів) фіксованого складу, структури, симетрії і хіральності. Наприклад, аланін може бути представлений як набір таких симплексів (схема).

У рамках даного підходу стає можливим облік не тільки типу

Таблиця 1

Статистичні характеристики отриманих моделей

№	R ²	Q ²	S _{ов}	S _{тв}	A	N	M
1	-	-	20%	21%	-	2	76
2	-	-	20%	26%	-	2	76
3	0.957	0.62	5%	16%	2	35	76
4	0.982	0.66	3%	0%	3	16	75

Примітка: R² — коефіцієнт детермінації (знаковий); Q² — коефіцієнт детермінації в умовах ковзного контролю; S_{ов} — відсоток помилок класифікації для навчальної вибірки; S_{тв} — відсоток помилок класифікації для тестової вибірки; A — кількість латентних змінних; M — кількість молекул у навчальній вибірці; N — кількість структурних параметрів у моделі

атома, але й низки інших характеристик (наприклад, заряд, ліпофільність, поляризуемість тощо), важливих для прояву властивостей сполук, що вивчаються [13].

Перевагами зазначеного методу є створення відповідних умов для аналізу в межах однієї вибірки молекул, що значно відрізняються за структурою. Більше того, виникає можливість вирішення зворотної задачі — визначення у досліджуваних сполук загальних фрагментів структури (комбінацій симплексів), які сприяють або перешкоджають прояву їх властивостей [1, 12, 13].

Для побудови статистичних QSPR моделей використовувалися методи класифікаційних дерев [6, 10] і проекцій на латентні структури [14].

Результати та їх обговорення

На відміну від більшості досліджень QSAR/QSPR, де прогнозується лише одна властивість, у даному випадку ми маємо справу з двома.

1) Модель всмоктування, що охоплює транспортні процеси, які здійснюються міжклітинним (пасивна дифузія) та крізьклітинним (пасивна дифузія та активний транспорт) шляхами. Більшість оральних форм препаратів (90%) з негайним вивільненням має пасивний шлях проникнення крізь біомембрани, що ґрунтуються на формі першого закону Фіка.

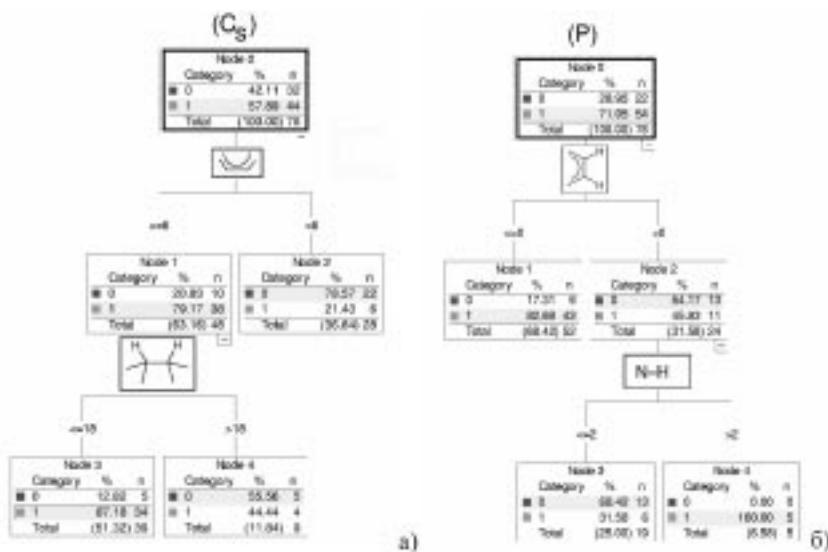
$$J = P \cdot C_{Aq}, \quad (1)$$

де: J — щільність потоку препарату крізь біомембрани (маса / площа / час), P — коефіцієнт проникності і C_{Aq} — концентрація лікарського засобу у водному зовнішньому середовищі безпосередньо прилеглої до поверхні мембрани.

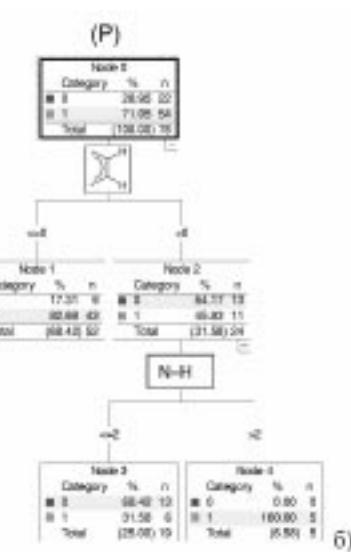
2) Масова швидкість розчинення описується рівнянням Нойнеса-Уїтні:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \times S}{h_D} (C_s - C), \quad (2)$$

де: M — маса препарату, розчиненого за час t; D — коефіцієнт дифузії лікарського засобу крізь рідинний дифузійний шар (тобто



a)



b)

Рис. 1. Класифікаційні дерева, що описують:
а) розчинність; б) ступінь проникнення сполук

Таблиця 2

Відносний вплив деяких фрагментів на зміну розчинності (ΔC_s) активного фармацевтичного інгредієнта у водному середовищі та коефіцієнта проникнення (ΔP)

Фрагмент	ΔP	ΔC_s
1	2	3
Лінкер		
-C ₂ H ₄ , -C ₃ H ₆ -	0.0	0.0
-C ₄ H ₈ -	0.0	-0.1
-C ₅ H ₁₀ -	0.0	-0.2
-CH=CH-	0.0	-0.1
Функціональна група		
-COOH	-0.2	0.0
-CONH ₂	-0.1	0.2
-NH ₂	-0.1	0.0
-CONH-	-0.1	0.0
-N(CH ₃) ₂ , -OH, -OCH ₃ , -NO ₂	0.0	0.0
-COOC ₂ H ₅	0.2	0.0
Термінальний фрагмент		
-галоген	0.0	0.0
-CF ₃	0.0	0.0
-CH ₃ , -C ₂ H ₅ , -C ₃ H ₇	0.0	0.0
-iPr	-0.1	0.0
-NH-iPr	-0.3	0.0
-NH-tBu	-0.8	0.0
Цикл насичений		
циклогексан, циклопентан	0.0	-0.1
піперидин	-0.1	-0.1
тетрагідрофуран	-0.2	0.0

нерухомий шар на поверхні частинки); S — загальна площа поверхні твердих частинок лікарського засобу; hd — товщина дифузійного шару на поверхні частинок. Швидкість розчинення пропорційна S і C_s , C_s залежить від складу водного середовища, включаючи його pH.

Для проникнення крізь біомембрани молекула повинна мати достатню водну розчинність C_s (рівняння 2), яка дозволить ефективну доставку розчинених молекул до слизової поверхні, внаслідок чого досягається високий показник C_{Aq} (рівняння 1). У той же час речовина повинна мати достатню ліпофільність для переходу з водного середовища в ліпофільну частину біомембрани.

Речовини з високою біофармацевтичною розчинністю — це речовини, найвища одноразова доза (рекомендована ВООЗ) яких розчиняється у 250 мл або у меншому об'ємі кожного з трьох буферних розчинів зі значеннями pH 1,2-6,8. Всі інші речовини вважаються такими, що мають низьку розчинність.

Речовини з високим ступенем проникнення — це речовини, які мають ступінь абсорбції більше 85% при вивчені шляхом визначення масобалансу або у порівнянні з внутрішньовененою дозою референтного препарату. Всі інші речовини вважають такими, що мають низький ступінь проникнення.

Існує значна кількість публікацій, які стосуються прогнозування безпосередньо біодоступності лікарських засобів. Усі вони були розглянуті нами в оглядовій статті [5]. Аналогічні дані щодо залежності “структурна — розчинність” можуть бути отримані з роботи [11].

Для одночасного визначення обох показників спочатку для всіх молекул були розраховані симплексні (локальні) та деякі інтегральні (описують молекулу у цілому) дескриптори (всього більше 10 тисяч). Диференціацію атомів у симплексах проводили, виходячи з наступних характеристик: 1) тип атома; 2) частковий заряд; 3) ліпофільність атома; 4) атомна

Продовження табл. 2

1	2	3
піперазин	-0.1	0.0
піролідин	-0.2	0.0
<i>Цикл ненасичений</i>		
бензол	0.0	-0.1
піридин, піразин	0.0	0.0
піримідин	-0.1	0.0
циклогексен	-0.1	0.0
1Н-імідазол	-0.1	-0.1

рефракція; 5) можливість атома виступати донором / акцептором водню при утворенні водневого зв'язку.

Загальна розчинність (C_S) активного фармацевтичного інгредієнта у водному середовищі і коефіцієнт проникнення (P) активного фармацевтичного інгредієнта крізь ліпофільну частину біомембрани були представлені у вигляді бінарної шкали (0 — низькі значення властивості, 1 — високі значення властивості).

Перш за все, пошук статистичних моделей проводився методом класифікаційних дерев. На їх принципах були отримані дві моделі, що адекватно описують розчинність і ступінь проникнення сполук (рис. 1). Для них помилка класифікації склала 20%, у той час як для прогнозу тестового набору цей показник був також цілком задовільним — 21% і 26% (табл. 1). Модель 1 (рис. 1а) може бути описана таким чином: сполуки характеризуються *високим ступенем проникнення*, як-

що: а) у молекулі відсутні N-H групи; б) за наявності N-H груп, кількість груп $\text{N}-\text{H}$ більше 2-х. Якщо в молекулі є хоча б одна група N-H і дві або менше груп $\text{N}-\text{H}$, то сполуки характеризуються *низьким ступенем проникнення*. Модель 2 (рис. 1б) може бути описана таким чином — сполука характеризується *низькою розчинністю* якщо: а) у молекулі є більше 6-ти фрагментів C_2 ; б) шість або менше фрагментів C_2 і одночасно більше 18-ти фрагментів C_1 . Сполука характеризується *високою розчинністю*, якщо в молекулі є шість або менше фрагментів C_2 і одночасно не більше 18-ти фрагментів C_1 .

З використанням методу [10] проекцій на латентні структури (PLS) були отримані статистичні моделі 3 і 4, які цілком задовільно описують обидві властивості, що вивчаються (табл. 1). Важливо відзначити, що ці моделі характеризуються меншими помилками прогнозу для навчального і тестового набору, ніж моделі 1 і 2.

Достатньо низькі значення коефіцієнту Q^2 можна пояснити тим, що метод PLS більш пристосований до аналізу безперервних (а не бінарних) даних.

У результаті інтерпретації моделей, отриманих методом часткових найменших квадратів, виділені молекулярні фрагменти, що сприяють або перешкоджають проникненню і розчинності ліків (табл. 2). Виявлені тенденції можна прокоментувати таким чином:

- при збільшенні довжині алкільних ланцюжків ($-\text{C}_4\text{H}_8-$ і вище) ступінь проникнення ЛЗ практично не міняється, а розчинність падає;
- аміди карбонових кислот розчиняються краще за естери кислот;
- ступінь проникнення збільшується в ряду кислота-амід-естер;
- у значній мірі перешкоджають проникненню трет-бутиламіно-ізопропіламіногрупи;
- в ряду насищених циклів гетероцикли у порівнянні з карбоновими циклами зменшують ступінь проникнення.

Зазначимо, що такі висновки є правомірними у тому випадку, коли у лікарських засобів розчинність є лімітуючою стадією швидкості їх всмоктування у шлунково-кишковому тракті [3, 15]. В цьому випадку слід використовувати константу швидкості дифузії замість Р. Необхідно також зауважити, що отримані нами моделі є більш прогностичними за моделі [13], в яких в якості дескрипторів було використано молекулярні властивості поверхні молекул.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Г., Поліщук П.Г., Борисюк І.Ю. та ін. //Медична хімія. — 2007. — №3. — С. 22-31.
2. Головенко Н.Я., Борисюк І.Ю. //Биомедицинская химия. — 2008. — №54 (4). — С. 392-407.
3. Головенко Н.Я., Борисюк І.Ю. //Клінічна фармація. — 2008. — Т. 12, №1. — С. 4-10.
4. Головенко Н.Я., Борисюк І.Ю. //Фармаком. — 2007. — №3. — С. 27-37.
5. Головенко Н.Я., Борисюк І.Ю., Кузьмин В.Е. //Фармаком. — 2008. — №3. — С. 28-41.
6. Програма SPSS AnswerTree 3.0. Trial версія з <http://www.spss.com>.
7. Руководство по клиническим исследованиям лекарственных средств. Исследование биодоступности и биоэквивалентности. Руководство 42-7.1: 2005. Издание официальное. — К.: МЗ України, 2005. — 26 с.
8. Bergstrom C., Stafford M., Lazonova L. et al. //J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 46. — P. 558-570.

9. Chi-Yan Wu, Benet L. //Pharmac. Res. — 2005. — Vol. 22, №1. — P. 11-23.
10. Classification and Regression Trees / L.Breiman, J.H.Friedman, R.A.Olshen, C.J.Stone. — Belmont CA Wadsworth, 1984. — 368 p.
11. Delaney J. //DDT. — 2005. — Vol. 10. — P. 289-295.
12. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Lozitsky V.P. et al. //Acta Biochim. Polon. — 2002. — Vol. 49, №1. — P. 157-168.
13. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N. //J. Comp-Aid Mol. Des. — 2008. — Vol. 22, №10. — P. 403-421.
14. Rannar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S. //J. Chemometrics. — 1994. — №8. — P. 111-125.
15. Zhao G., Abraham M., Le J. et al. //Pharmac. Res. — 2002. — Vol. 19 (10). — P. 1446-1457.

Адреса для листування: 65080, м. Одеса,
вул. Люстдофська дорога, 86. Тел. (0482) 66-41-07.
Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського
НАН України

Надійшла до редакції 22.12.2008 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **ніфуроксазид** (Антидіарейні препарати, які застосовують при лікуванні інфекційно-запальних захворювань кишечника. ATC A07A X03)

Хлопчику Ш. (9 міс.) з діагнозом харчова токсикоінфекція було призначено препарат, діючою речовиною якого є ніфуроксазид (перорально по 1 ч. л. 3 рази на добу). Через 5 днів після прийому препарату, діючою речовиною якого є ніфуроксазид, у дитини на шкірі тулуба, кінцівок з'явились висипання яскраво-червоного кольору з чіткими межами. Одночасно хлопчик приймав смекту, панадол. Препарат, діючою речовиною якого є ніфуроксазид, було відмінено, реакцію купірували за допомогою аскорутину, глюконату кальцію, елокому. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **аміодарон** (Антиаритмічні препарати III класу. Код ATC C01B D01)

Хворому Б. (48 років) з діагнозом IXC: стабільна стенокардія напруження, II ФК, атеросклеротичний кардіосклероз, СН ІІА, пароксизм миготливої тахіаритмії було призначено препарат, діючою речовиною якого є аміодарон (внутрішньовенно крапельно по 150 мг 1 раз на добу). Через 24 години у хворого з'явилися висипання на шкірі обличчя, головний біль, загальна слабкість. Одночасно хворий приймав гепарин, глюкозу, інсулін, кокарбоксилазу, панангін, строфантин, верапаміл, беласпон. Препарат, діючою речовиною якого є аміодарон, було відмінено, реакцію купірували за допомогою дексаметазону, супрастину, димедролу, глюконату кальцію, кларитину.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Полтавського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

ТОКСИКОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНИХ ОТРУЄНЬ ФЛУОКСЕТИНОМ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондар

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: антидепресанти; флуоксетин; біологічний матеріал; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції; УФ-спектроскопія; УФ-спектрофотометрія; екстракційна фотометрія

Встановлено, що ізоляція флуоксетину з біологічного матеріалу нейтральним ацетоном (згідно з методом Карташова В.А.) є більш придатним для судово-токсикологічного дослідження, ніж ізоляція підкисленим ацетонітрилом (згідно з методом С shedzіnські I.). Роздільна спроможність відносно флуоксетину названих методів відповідно становила $23,28 \pm 2,53\%$ та $16,20 \pm 2,55\%$. Виявлення флуоксетину, виділеного з біологічного матеріалу, проводили за допомогою тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії. Показана необхідність попередньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок, які були отримані за методом Карташова В.А., для чого використовували методи екстракції та ТШХ. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-фотометричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 120 мкг флуоксетину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,5%.

Флуоксетин ((\pm)-N-метил-3-феніл-3-(пара-трифторметил) феноксипропіламіну гідрохлорид) — новий антидепресант, що за механізмом фармакологічної дії належить до селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) [3]. Широке застосування в медичній практиці лікарських речовин групи СІЗЗС, які вважаються антидепресантами “нової генерації” [13, 15], зумовлене тим, що вони є значно менш токсичними, ніж трициклічні антидепресанти (ТЦА) та інгібітори моноамінооксидази (ІМАО) [6, 8].

Однак останнім часом зареєстровано неодноразові випадки смертельних отруєнь флуоксетином [6, 7, 8, 10, 11, 12], що спостерігалося при прийомі близько 1,5 г препарату [6]. Слід зазначити, що більшість вказаних смертельних отруєнь згадується у зв’язку з прийомом СІЗЗС сумісно з іншими психотропними речовинами [7], особливо з ТЦА [8].

Тому розробка методів аналізу флуоксетину в біологічному матеріалі, в першу чергу, з використанням загальних методів ізоляції “лікарських отрут” з біологічного матеріалу [2] є актуальну задачею.

У літературі наведені дані [1] із загальних методів виділення флуоксетину з печінки водою та етанолом, підкисленими кислотою оксалатною, а також водою, підкисленою кислотою сульфатною. Але використані методики містять деякі модифікації загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізоляції, що робить проблематичним використання отриманих результатів у схемі ненаправленого судово-токсикологічного аналізу “лікарських отрут”.

Останнім часом певну зацікавленість при розробці загальних схем аналізу отрут різної природи в біологічному матеріалі представляють гідроліофільні розчин-

ники (етанол, ацетон, ацетонітрил) [4]. Вказані розчинники екстрагують відносно невеликі кількості супутніх домішок і зазвичай забезпечують досить високий вихід “лікарської отрути” з біологічного об’єкту.

Таким чином, метою наших досліджень було встановлення роздільної спроможності щодо флуоксетину таких загальних методів ізоляції лікарських речовин, як екстракція підкисленим ацетонітрилом (за методом С shedzіnські I.) [14] та нейтральним ацетоном (за методом Карташова В.А.) [5].

Методика ізоляції флуоксетину з печінки ацетонітрилом (за методом С shedzіnські I.). 20 г подрібненої печінки людини, яка загинула від травми, до якої попередньо додавали 2000 мкг флуоксетину, заливали 100 мл ацетонітрилу, підкисленого 1 М розчином кислоти хлоридної до pH 2 (за універсальним індикатором), і настоювали протягом 30 хв при перемішуванні. Настоювання з підкисленим ацетонітрилом проводили двічі. Витяжки проціджува-

С.В.Баюрка — канд. фармац. наук, доцент кафедри токсикологічної хімії
Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

ли через марлю, об'єднували і поділяли на дві рівні частини. До половини витяжки додавали 0,5 М розчин натрію сульфату (1:2) і проводили однократну екстракцію діетиловим ефіром (50 мл). Ефірну витяжку не досліджували, а ацетонітрильну витяжку доводили насиченим розчином натрію гідроксиду до pH 9-10 (за універсальним індикатором) і проводили екстракцію хлороформом двічі (100 та 50 мл). Хлороформну витяжку частково випаровували при кімнатній температурі, переносили до мірної колби об'ємом 50 мл та доводили до позначки зазначенням органічним розчинником.

Ізолявання флуоксетину з печінки ацетоном (метод Карташова В.А.). 5 г гомогенізованої тканини внутрішніх органів (печінки людини, яка загинула від травми), до якої попередньо додавали 500 мкг флуоксетину, переносили до пеніцилінового флакону об'ємом 20 мл, додавали 5 мл ацетону; суміш перемішували, закривали поліетиленовим корком та струшували на апараті для струшування рідин протягом 10 хв. Потім вміст флакону центрифугували протягом 5 хв при 2500 об./хв і надсадову рідину зливали через невеличкий ватний тампон у флакон об'ємом 50 мл. Операцію настоювання повторювали ще тричі. До об'єднаних ацетонових витяжок додавали 20 мл 0,5 М розчину кислоти хлоридної та екстрагували *n*-гексаном двічі по 10 мл кожного разу. Органічну фазу відокремлювали та відкидали. З водної фази проводили екстракцію діетиловим ефіром двічі по 10 мл кожного разу. Шар органічного розчинника відокремлювали, відкидали і у подальшому не досліджували. Кислу водну витяжку, що залишилась, підглигували 10% розчином натрію гідроксиду до pH 10, додавали 5 г натрію хлориду і екстрагували флуоксетин хлороформом двічі по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували через паперовий фільтр, який вміщував 0,5 г безводного натрію сульфату, переносили в мірну кол-

бу на 50 мл та доводили зазначенним розчинником до позначки.

Отримані таким чином екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які потім видаляли за допомогою додаткового екстракційного очищення. Для цього хлороформні екстракти переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі, не вищій ніж 40°C до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин двічі (по 10 мл) збовтували з діетиловим ефіром, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підглигували 20% розчином натрію гідроксиду до pH 10 і тричі екстрагували флуоксетин хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Після цього проводили ідентифікацію та кількісне визначення флуоксетину в отриманих екстрактах.

Виявлення флуоксетину в екстрактах за методом ТШХ проводили з використанням скляних хроматографічних пластинок для ВЕТШХ (силікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина шару 130±25 мкм, розмір 20x20 см, виробництво Естонія), Сорблі (силікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10x10 см), Мерск (Silica gel 60 F254, розмір 10x20 см). Від 10 до 30 мл хлороформної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин "свідка" флуоксетину (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох систем рухомих розчинників: хлороформ і метанол — амо-

нію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Після цього пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (жовтогарячий колір плям флуоксетину на жовтому фоні; чутливість виявлення флуоксетину складала 0,5 мкг препарату у пробі). Плями флуоксетину, виділеного з печінки, та флуоксетину-стандарту за величинами Rf співпадали та складали у системі рухомих розчинників метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) 0,58±0,02 (для пластинок ВЕТШХ), 0,42±0,02 (для пластинок Сорблі), 0,25±0,02 (для пластинок Мерск). Витяжки з "холостих" дослідів не давали плям з вказаними зображеннями Rf.

Підтвердження присутності флуоксетину в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього елюювали флуоксетин з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" флуоксетину, 0,1 М розчином кислоти хлоридної: УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту флуоксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мав смуги поглинання при $\lambda_{max}=265\pm2$ нм та 276±2 нм.

При виявленні флуоксетину у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоту сульфатну концентровану (спостерігали коричневе забарвлення, чутливість 20 мкг препарату в пробі), реактиви Лібермана (коричневе забарвлення, чутливість 3 мкг флуоксетину в пробі), Манделіна (синє забарвлення, чутливість 3 мкг препарату у пробі), Фреде (синє забарвлення, чутливість 4 мкг флуоксетину в пробі). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином флуоксетину у хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліду.

Кількісне визначення флуоксетину у витяжках проводили екстракційно-фотометричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів препарату з метиловим оранжевим та розрахову-

Результати екстракційно-фотометричного визначення флуоксетину, виділеного з печінки підкисленим ацетонітрилом (метод С shedзінські I.) та нейтральним ацетоном (метод Карташова В.А.)

Метод ізоляції	Додано флуоксетину, мкг (до m г печінки)	Виділено флуоксетину		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Підкисленим ацетонітрилом (метод Сhedzінські I.)	2000 ($m=20$)	334,0	16,7	$\bar{X} = 16,20$ $S = 2,05$ $S_{\bar{X}} = 0,91$ $\Delta \bar{X} = 2,55$ $\varepsilon = 15,75$ $\bar{X} + \Delta \bar{X} = 16,20 \pm 2,55$
		264,0	13,2	
		306,0	15,3	
		372,0	18,6	
		344,0	17,2	
Нейтральним ацетоном (метод Карташова В.А.)	500 ($m=5$)	119,5	23,9	$\bar{X} = 23,28$ $S = 2,04$ $S_{\bar{X}} = 0,91$ $\Delta \bar{X} = 2,53$ $\varepsilon = 10,89$ $\bar{X} + \Delta \bar{X} = 23,28 \pm 2,53$
		101,0	20,2	
		112,5	22,5	
		128,0	25,6	
		121,0	24,2	

вали вміст флуоксетину в екстрактах за допомогою градуювального графіка.

Для побудови градуювального графіка використовували стандартний розчин флуоксетину в хлороформі, що містив 100 мкг препарату в 1 мл. У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з 4,6, по 5 мл 0,05% розчину метилового оранжевого і додавали по 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2 мл стандартного розчину флуоксетину. Додавали хлороформ до загального об'єму органічного розчинника 15 мл. Суміш у ділильних лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарату для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (блізько 1 мл), до яких додавали по 2 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів, забарвлених у червоний колір, вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (світлофільтр зелений з $\lambda_{\text{ef}}=540 \pm 10$ нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували "холості" досліди (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом в інтервалі pH від 3 до 7).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрації від 10 до 120 мкг флуоксетину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,5%.

Результати та їх обговорення

При ізоляції флуоксетину з біологічного матеріалу підкисленим ацетонітрилом за методом Сhedzінські I. та нейтральним ацетоном за методом Карташова В.А. було встановлено, що отримані біологічні екстракти містили деяку кількість домішок. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з "холостих" дослідів за наведеними вище методами ізоляції, становили, відповідно, 0,03-0,035 та 0,25-0,35. Таким чином, небажану кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначеню досліджуваної "лікарської" отрути, містили лише екстракти, отримані за методом Карташова В.А.

Для видалення супутніх домішок проводили додаткове екстракційне очищення витяжок за методикою, наведеною вище. Але у

випадку, коли екстракти з біологічного матеріалу вміщували значну кількість співекстрактивних речовин, вони заважали процесу хроматографування (розтягнуті плями флуоксетину разом з співекстрактивними речовинами навіть після додаткового екстракційного очищення). У зв'язку з цим ми проводили додаткове хроматографічне очищення отриманих витяжок. Для цього хроматографічну пластинку з нанесеними екстрактами з біологічного матеріалу двічі вміщували в хроматографічну камеру з хлороформом (фронт розчинника 8 см).

Попередніми дослідами з витяжками з "холостих" проб біологічного матеріалу, а також зі стандартним розчином флуоксетину, нанесеними на хроматографічну пластинку, було встановлено, що співекстрактивні речовини при цьому мігрували до фінішу, а плями флуоксетину залишались на лінії старту (плями співекстрактивних речовин і флуоксетину проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа в модифікації за Мунье). Хроматографічні пластинки з очищеними таким чином пробами флуоксетину з біологічного матеріалу далі використовували для виявлення препарату за методом ТШХ та після елюювання флуоксетину з хроматографічної пластинки — за УФ-спектрами.

Додаткового екстракційного очищення було достатньо для проведення кольорових реакцій та екстракційно-фотометричного визначення флуоксетину в екстрактах, яке проводили на фоні "холостих" дослідів. Їх оптична густина після додаткового екстракційного очищення не перевищувала 0,025-0,03 в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів флуоксетину з метиловим оранжевим.

Результати кількісного визначення флуоксетину, виділеного з печінки за методами Сhedzінські I. та Карташова В.А., наведені в таблиці.

Отже, за допомогою запропонованих методик з печінки можна виділити $16,20 \pm 2,55\%$ та $23,28 \pm$

$\pm 2,53\%$ флуоксетину, відповідно. Таким чином, нейтральний ацетон є більш ефективним екстрагентом флуоксетину з біологічного матеріалу (за методом Карташова В.А) у порівнянні з підкисленим ацетоніトリлом (за методом С shedzінські I). Загальна невисока роздільна спроможність апробованих методик ізоляції вказаними гідролізофільними розчинниками відносно флуоксетину вірогідно пов'язана з високим ступенем (до 94,5% [9]) зв'язування

флуоксетину з білками біологічного об'єкту.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що ізоляція флуоксетину з біологічного матеріалу нейтральним ацетоном (згідно з методом Карташова В.А.) є більш придатним для судово-токсикологічного дослідження, ніж підкисленим ацетоніトリлом (за методом С shedzінські I). Роздільна спроможність відносно флуоксетину на званих методів відповідно становила $23,28 \pm 2,53\%$ та $16,20 \pm 2,55\%$.

2. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення флуоксетину, виділеного з біологічного матеріалу, після по-передньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях флуоксетином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондар В.С., Бур'ян Г.О. //Вісник фармації. — 2002. — №4 (32). — С. 15-18.
2. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2006. — С. 104-105.
4. Удалов А.В. //Лабораторный журнал. — 2003. — №1 (3). — С. 54-58.
5. Чернова Л.В., Карташов В.А. //СМЭ. — 1989. — №2. — С. 56-57.
6. Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
7. Carson H.J. //J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.
8. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. //Brit. J. Psychiatry. — 2004. — №184. — P. 41-47.
9. Clark's analysis of Drugs and Poisons. — 3-rd Ed. — Pharmaceutical Press, 2005 (CD).
10. Gross R., Dannon P.N., Lepkifker E. et al. //Am. J. Emerg. Med. — 1998. — № 16. — P. 328-329.
11. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. //J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 277-285.
12. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. //Forens. Sci. Int. — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
13. Mann J.J. //N. Engl. J. Med. — 2005. — № 353.— P. 1819.
14. Szrzedzinski I. //Arch. Med. Sad. Krymin. — 1978. — Vol. 28. — P. 199.
15. Yildiz A., Gonul A., Tamam L. //Bull. Clin. Psychopharmacol. — 2002. — №12. — P. 194.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-91-92.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.09.2008 р.

ОПТИМІЗАЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ

А.І.Бойко, Б.П.Громовик*, Н.Б.Ярко, Г.Ю.Корець, Н.В.Галайко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Одеський державний медичний університет*

Ключові слова: цукровий діабет; інсулінотерапія; інсулінові шприци; шприц-ручки;
фармацевтична опіка

Шляхом анкетного опитування та інтер'ювання 101 хворого з інсулінозалежним цукровим діабетом вивчені споживчі властивості засобів для введення інсуліну. Встановлено, що 78% анкетованих користуються лише шприцами, 26% — лише шприц-ручками, 6% — використовували обидва засоби. Якістю і ціною шприців задоволені 93% і 82% опитаних, які їх застосовували. Ці характеристики для шприц-ручок та голок до них склали 94 і 58% та 93 і 49% відповідно. Виявлені недоліки в якості засобів для введення інсуліну (нечітке градуування шприца, неякісна голка, протікання шприц-ручки), а також в їх використанні (перевищення кратності застосування, невизначеність утилізації засобів для введення інсуліну в домашніх умовах, недотримання правил введення інсуліну). Визначена необхідність опрацювання рекомендацій щодо інформаційного забезпечення технології застосування засобів для введення інсуліну як складової частини відповідного стандарту фармацевтичної опіки.

Резолюцією ООН від 20 грудня 2006 р. цукровий діабет визнано хронічною хворобою, яка має глобальну проблему. При цьому ООН закликала уряди усіх країн направити свої зусилля на профілактику і лікування діабету, а також на попередження його ускладнень [3]. На сьогодні ефективне лікування діабету неможливе без обізнаності хворого з питаннями інсулінотерапії, тобто важливої ролі набуває фармацевтична опіка та її складова — інформаційне забезпечення [2, 4, 6-8]. Питання фармацевтичної опіки, що стосуються відпуску протидіабетичних лікарських засобів з аптек, були опрацьовані та впроваджені у практику лікувально-профілактичних та аптечних закладів [1]. Інше дослідження, що проводилося у 1998-2000 рр., показало важливу роль правильної техніки ін'єкції для максимально

повної компенсації діабету та отримлило широке коло проблем, пов'язаних з її порушенням у пацієнтів країн Європи [9]. Проте аналогічні питання у нашій державі не набули широкого висвітлення.

Тому метою нашої роботи було проаналізувати споживчі властивості засобів для парентерального введення інсуліну та рівень інформаційного забезпечення хворих із цукровим діабетом стосовно техніки проведення ін'єкцій.

Матеріали та методи

У процесі дослідження використано методи інтер'ювання та анкетування. Базою дослідження був Львівський обласний ендокринологічний диспансер. Період дослідження — листопад-грудень 2007 р. Було опитано 101 інсулінозалежного хворого, більшість з яких була працездатного віку

(79%), з них жінок 58%. Розмір оптимальної вибірки визначали за формулою А.М.Колмагорова та співавт. [5].

Результати та їх обговорення

Як видно з даних табл. 1, з інсулінів короткої дії хворі частіше застосовували такі: Фармасулін Н, Епайдра та Новорапід, рідше — Хумулін Р. Серед інсулінів середньої тривалості дії респонденти переважно вказали на Фармасулін ННР та Хумодар Б, менше — на Хумулін Н. Крім того певна частина хворих використовувала інсуліни тривалої дії (Лантус і Левемір) та комбінований препарат Фармасулін 30/70.

Щонайменше половина опитаних (53%) вводила інсулін двічі на добу, п'ята частина (22%) — тричі, менше п'ятої (18%) і десятої (7%) частини — відповідно чотири і понад чотири рази на добу. Введення препаратів інсуліну три четвертіх анкетованих (78%) здійснюють лише інсуліновими шприцами, а щонайменше четверть (26%) — виключно шприц-ручками. При цьому 6%

А.І.Бойко — канд. фармац. наук, ст. викладач кафедри організації та економіки фармації з курсом технології ліків факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Б.П.Громовик — доктор фармац. наук, професор кафедри організації та економіки фармації Одеського державного медичного університету

Таблиця 1

Препарати інсуліну, які використовували респонденти

Тривалість дії	Назва інсуліну	Виробник	Кількість хворих
Коротка	Фармасулін Н	BAT "Фармак"	40
	Епайдра	Sanofi Aventis	15
	Новорапід	Novo Nordisk	12
	Актрапід НМ	Novo Nordisk	7
	Хумодар Р	ЗАТ "Індар"	7
	Хумулін Р	Lilly France	2
Середня	Фармасулін ННР	BAT "Фармак"	40
	Хумодар Б	ЗАТ "Індар"	11
	Протафан	Novo Nordisk	9
	Хумулін Н	Lilly France	2
Тривала	Лантус	Sanofi Aventis	14
	Левемір	Novo Nordisk	8
Комбінована	Фармасулін 30/70	BAT "Фармак"	13

респондентів використовують як шприц-ручки, так і власне шприци.

Хворі, які використовували інсулінові шприци, надають перевагу шприцам виробництва фірм "Гемопласт" (41%), "Helmjест" (19%), "Becton Dickinson" (15,5%)

і "Тумен" (14,3%), рідше — фірм "Bog Mark" (9,5%) та "B.Bgap" (1,2%). Якістю шприців задоволені 73 опитаних або 93% від тих, які їх застосовували. Решта хворих вказала на нечітке градуування циліндра шприца та

39

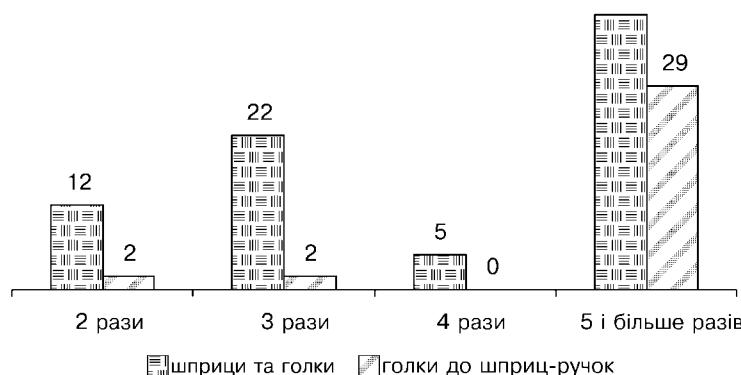


Рис. 1. Кратність використання опитаними хворими шприців та голок, а також голок до шприц-ручок (в абс. од.)

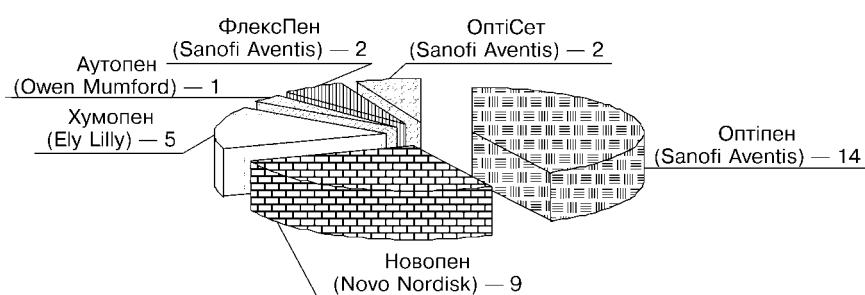


Рис. 2. Прихильність респондентів до торгових марок шприц-ручок для введення інсуліну (в абс. од.)

недостатню гостроту голки виробництва фірми "Гемопласт".

Більшість респондентів (82%) була також задоволена ціною шприців. Проте четверо хворих висловили претензію до ціни шприців виробництва "Гемопласт", два — "Becton Dickinson" та "Тумен", один — "Helmjest".

Як видно з даних рис. 1, практично всі пацієнти використовують шприц та голку багато разів, що, на нашу думку, пояснює скарги на недостатню гостроту голки. При цьому половина хворих (39 осіб) користується голкою 5 і більше разів, 22 і 12 осіб — по три та два рази відповідно.

Встановлено, що 29 осіб вводить інсулін шприц-ручкою багаторазового використання, чотири — попередньо заправленими шприц-ручками ФлексПен та OptiSet (рис. 2).

Переважна більшість (31 особа або 94%) опитаних задоволена якістю шприц-ручок. Проте дві особи вказали на їх протікання. Лише 10 респондентів задоволені ціною на противагу 19 особам (або 58%), які не задоволені, та чотирьох хворих, що отримали шприц-ручки безкоштовно.

30 осіб користуються голками до шприц-ручок виробництва фірми "Becton Dickinson" розміром 0,3x8 мм, три особи — 0,25x5 мм. Їх якістю незадоволений лише один або 3% хворих (недостатня гострота), а ціною — 17 або 51% осіб. При цьому більшість хворих (29 осіб) користується голкою до шприц-ручки 5 і більше разів, по дві особи — по два та три рази відповідно (рис. 1).

Як видно з даних, поданих у табл. 2, на момент опитування для значної кількості хворих рекомендації щодо техніки ін'єкцій інсуліну у повній мірі не були відомі.

У свою чергу, усне інтерв'ювання респондентів показало, що в стаціонарах правила утилізації використаних шприців та голок опрацьовані та виконуються. Проте для амбулаторних хворих методи утилізації використаних інсулінових шприців на даний час не визначені. При цьому, купуючи дані вироби медичного призna-

Таблиця 2

Дотримання правил введення препаратів інсуліну опитаними хворими

Зміст рекомендації	Число хворих, що її дотримується
Не допускати замороження інсулінів	91
Не допускати попадання прямих сонячних променів на флякони та картриджі з інсуліном	90
Перевіряти термін придатності інсуліну	90
Використовувати препарат кімнатної температури	88
Зберігати запас інсуліну у холодильнику при температурі від +2 до +8°C	87
Не змішувати в шприці препарати різних виробників	85
Користуватись якісними препаратами інсуліну	84
Вводити інсулін підшкірно, бажано у шкіру складку та під кутом 45°	81
Використовувати гострі голки	81
Перед виконанням ін'єкції флякон або шприц-ручку із суспензією інсуліну (середньої або тривалої дії) необхідно обережно перевернути вверх-вниз як мінімум 10 разів для того, щоб суспензія стала рівномірно мутною	77
Перевіряти маркування шприци (шприц-ручки) і концентрацію інсуліну у фляконі (картриджі)	76
При будь-яких негативних проявах звертатись до лікаря	73
Міняти щотижня частини тіла для проведення ін'єкцій	71
Враховувати фактори, що впливають на швидкість всмоктування інсуліну	65
Не обробляти місце введення інсуліну спиртом	64
Проводити ротацію місця ін'єкції інсуліну в межах однієї ділянки	63
Вводити інсулін у ті ж самі ділянки тіла, у той самий час	58
Після проведення ін'єкції шприц-голкою завжди знімати голку (для запобігання витікання інсуліну за рахунок різниці температур)	51

чення за власні кошти, хворі після використання позбавляються від них у домашніх умовах на власний розсуд.

Таким чином, результати нашого дослідження вказують на недостатню поінформованість хворих у питаннях, які пов'язані з використанням засобів для введення інсуліну, що вказує на необхідність опрацювання відповідних аспектів фармацевтичної опіки при проведенні інсулінотерапії.

ВИСНОВКИ

Шляхом анкетного опитування та усного інтерв'ювання 101 інсулінозалежного хворого вивчені споживчі якості засобів для введення інсуліну та:

- виокремлено недоліки, що стосуються якості шприців та шприц-ручок для введення інсуліну;
- виявлено недостатню поінформованість хворих у питаннях, пов'язаних з використанням засобів для введення інсуліну;
- встановлено необхідність опрацювання рекомендацій з інформаційного забезпечення технології використання засобів для введення інсуліну (зокрема правил утилізації інсулінових шприців та голок у домашніх умовах) при розробці відповідного стандарту фармацевтичної опіки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко А.І. Методичні рекомендації з фармацевтичної опіки хворих на цукровий діабет при відпуску протидіабетичних лікарських засобів із аптек. — Львів, 2004. — 30 с.
2. Зупанець І.А., Черных В.П., Попов С.Б. и др. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / Под ред. В.П.Черных, И.А.Зупанца. — Х.: Фармітэк, 2006. — 536 с.
3. Очертенко В. //Здоров'я України. — 2007. — №4. — С. 31.
4. Парновський Б.Л., Блавацька О.Б., Юрченко О.В. та ін. //Фармац. журн. — 2004. — №2. — С. 8-13.
5. Санитарная статистика. Ч. 1. Методика статистического исследования / Под. ред. Н.Случанко. — М.: Медицина, 1981. — 118 с.
6. American Diabetes Association: Insulin Administration //Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (Suppl. 1). — P. 121-S124.
7. American Diabetes Association: Continuous subcutaneous insulin infusion (Position Statement) // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (Suppl. 1). — P. 125.
8. Colquitt J., Royle P., Waugh N. //Diabet. Med. — 2003. — Vol. 20 (10). — P. 863-866.
9. Strauss K., De Gols H., Hannet I. et al. //Pract. Diab. Int. — 2002. — №4. — P. 3.

Адреса для листування: 65026, м. Одеса,
пр. Валіховський, 2. Тел. (050) 27-27-177.
Одеський державний медичний університет

Надійшла до редакції 22.12.2008 р.

ДІАЛЕКТИКА ТА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ ЗА УМОВ ВПРОВАДЖЕННЯ ОБОВ'ЯЗКОВОГО МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ

A.C.Немченко, Г.Л.Панфілова, В.В.Пропіснова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: обов'язкове медичне страхування; фармацевтична допомога; фармацевтична послуга; фармацевтична профілактика; фармацевтична діагностика; забезпечення населення ліками

На рубежі ХХ-ХХІ століть відбулись значні суспільні та науково-технічні зміни, в результаті яких у фармацевтичній практиці виникли нові напрямки діяльності (відповідальне самолікування, фармацевтичні — опіка, профілактика, діагностика). Все більш важливе місце в організації ефективної фармацевтичної допомоги стали займати сучасні технології торгівлі та маркетингові заходи. Суттєво змінились зміст фармацевтичної допомоги та параметри оцінки якості її надання. У статті наведені результати теоретичних досліджень щодо систематизації знань з надання населенню якісної фармацевтичної допомоги в умовах зовнішнього і внутрішнього середовища, що постійно змінюється. Сучасне визначення основних фармацевтичних термінів, наведене у статті, може бути використане при формуванні простору галузі та при розробці законодавчо-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність в Україні.

На сучасному етапі розвитку науки ні в кого не виникає сумнівів щодо необхідності використання в теоретичних дослідженнях принципів та основних категорій матеріалістичної діалектики. Середовище, що нас оточує, не є одноманітно цілісним, воно сповнене предметами та явищами, які постійно змінюються та мають одночасно відносне стримання. Всебічність та універсальність методології матеріалістичної діалектики дозволяє досліджувати зміст явищ, характеристик предметів та наслідки від вказаних змін в будь-якій галузі знань [14]. На рубежі ХХ-ХХІ століть відбулись значні науково-технічні та суспільні зміни. Наслідком активного розвитку фармацевтичного ринку, біотехнології, медицини та суміжних з нею галузей знань стало значне збільшення існуючого асортименту та поява

принципово нових лікарських препаратів.

У практичній діяльності виникли нові напрямки — відповідальне самолікування, фармацевтична опіка та її складові (фармацевтична діагностика та фармацевтична профілактика). Слід зазначити, що термін “фармацевтична діагностика” потребує деталізації, уточнення, які повинні мати прикладний характер та ґрунтуються на положеннях освітньо-кваліфікаційної характеристики, кваліфікаційної характеристики та посадової інструкції провізора. Все більш важливе місце в організації ефективної фармацевтичної допомоги стали посідати сучасні технології торгівлі та маркетингові заходи. Суттєво змінився зміст фармацевтичної допомоги та параметри оцінки якості її надання. Ефективність, доступність та раціональність використання ліків

при оцінці якості наданої фармацевтичної допомоги стали розглядається комплексно як взаємопов'язані показники [6]. На організацію фармацевтичної допомоги стали впливати бізнесові, ринкові, соціально-суспільні фактори. Все частіше в літературі автори звертають увагу на проблему “асиметрії інтересів”, що виникає при спілкуванні між провізором та відвідувачами аптеки. Вона пов'язана, у першу чергу, з економічною зацікавленістю фармацевтичних працівників у збільшенні обсягів продажу товару та препаратів окремих фармакотерапевтичних груп, які активно позиціонуються на фармацевтичному ринку.

Метою наших досліджень стало визначення сучасного змісту та форми надання фармацевтичної допомоги в світлі принципів, законів, категорій матеріалістичної діалектики. Для досягнення вказаної мети були поставлені наступні завдання: науково обґрунтувати використання основ-

А.С.Немченко — доктор фармац. наук, професор, завідувачка кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

них принципів діалектики (розвитку та всебічного зв'язку речей) при визначенні сучасного змісту та форм надання фармацевтичної допомоги; використовуючи категорії діалектики як елементів наукового узагальнення процесу визначити складові фармацевтичної допомоги та зміст основних фармацевтичних термінів. Результати досліджень у вищезазначених напрямках будуть мати, на нашу думку, як теоретичне, так і практичне значення. По-перше, вони дадуть змогу формувати єдину систему знань, термінів, понять відносно організації фармацевтичної допомоги. По-друге, терміни та поняття у сучасному змісті, який розроблений за допомогою системного підходу, мають об'єктивну можливість використання у науково-освітньому просторі та при формуванні відповідної законодавчо-правової бази, наприклад, при розробці проекту Закону України "Про фінансування охорони здоров'я та медичне страхування" [16]. І, по-третє, перегляд основних понять щодо процесу організації фармацевтичної допомоги дозволяє значно розширити межі оцінки параметрів якості її надання.

До основоположних принципів матеріалістичної діалектики належать принципи розвитку та всебічності зв'язку речей [14]. У загальнотеоретичному визначенні принципи — це найбільш загальні ідеї, покладені в основу пізнання, які дозволяють досліджувати категорії тієї або іншої наукової дисципліни та які дозволяють об'єднувати закони в єдину систему. Нами вже використовувались вказаниі принципи при обґрунтуванні необхідності визначення фармацевтичної економіки як сучасної науки [12]. Протягом декількох десятиріч у суспільстві відбулись якісні зміни у формуванні потреби населення в лікарській допомозі. Так, об'єктивні досягнення в медицині та зростаючі суспільні вимоги людей щодо якості наданої медичної та фармацевтичної допомоги привели до того, що виникла необхідність у розширенні спектра задач функціонування аптечних закладів та формування їх функцій. Аптека вже не може розглядатись як заклад, що здійснює лише лікарське забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів. Більш важливого значення стали набувати інформаційна та профілактична діяльність аптечних закладів. Суттєво змінився погляд на питання самолікування та використання безрецептурних ліків. Розширення асортименту товарів, у тому числі ліків, що реалізуються як хворим, так і

аптек є забезпечення загальнодоступною, кваліфікованою, доброкісною лікарською допомогою населення та лікувально-профілактичних закладів" [4]. Забезпечення цієї допомоги здійснюється через продаж лікарських засобів, що виготовляються в умовах аптек за рецептами медичних працівників, а також реалізацію готових ліків, які відпускаються без рецептів згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я та з виробленими на галенових виробництвах системами аптечних управлінь або заводів. Більш широке визначення основної задачі діяльності аптечних закладів було дано в підручнику В.Ф.Горенькова (1982 р.) "Організація та економіка радянської фармації". Так, згідно з Положенням про госпрозрахункову аптеку (наказ МОЗ СРСР №689 від 18.08.72 р.) основною задачею госпрозрахункової системи було забезпечення населення, закладів охорони здоров'я ліками, предметами санітарії та гігієни, догляду за хворими, дезінфікуючими засобами тощо [5]. Вказане визначення наведено і в підручнику В.І.Крикова, В.І.Прокопішина "Організація та економіка фармації" 1991 року видання [9]. Протягом декількох десятиріч у суспільстві відбулись якісні зміни у формуванні потреби населення в лікарській допомозі. Так, об'єктивні досягнення в медицині та зростаючі суспільні вимоги людей щодо якості наданої медичної та фармацевтичної допомоги привели до того, що виникла необхідність у розширенні спектра задач функціонування аптечних закладів та формування їх функцій. Аптека вже не може розглядатись як заклад, що здійснює лише лікарське забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів. Більш важливого значення стали набувати інформаційна та профілактична діяльність аптечних закладів. Суттєво змінився погляд на питання самолікування та використання безрецептурних ліків. Розширення асортименту товарів, у тому числі ліків, що реалізуються як хворим, так і

здоровим відвідувачам аптеки суттєво змінили вимоги до кваліфікаційного рівня фармацевтичних працівників. Сучасне визначення завдання функціонування аптеки згідно з принципом всебічного зв'язку речей повинно здійснюватись не лише з урахуванням внутрішніх факторів, а й зовнішніх, наприклад, міжнародних вимог та норм. Таким чином, ми вважаємо, що на сучасному етапі розвитку фармації та суспільства основним завданням функціонування аптеки є забезпечення населення кваліфікованою повноцінною та своєчасною фармацевтичною допомогою згідно з діючим законодавством та міжнародним стандартом "Належної фармацевтичної (аптечної) практики" (Good Pharmaceutical Practice) [18]. У наведеному визначенні ми не ототожнюємо поняття "лікарська допомога" та "фармацевтична допомога". На нашу думку, "лікарська допомога" є вужчим поняттям, ніж "фармацевтична допомога". За допомогою категорій матеріалістичної діалектики "зміст" і "форма" більш детально проаналізуємо поняття "фармацевтична допомога".

Фармацевтична допомога є комплексним поняттям, яке має фармацевтичний (спеціальний), ринково-економічний та соціально-суспільний зміст. Складовими фармацевтичної допомоги слід визнати: фармацевтичну етику та деонтологію; забезпечення ліками; фармацевтичну опіку та її елементи: фармацевтичну діагностику та фармацевтичну профілактику (див. рис.). Детальніше зупинимось на сучасній характеристиці та визначенні змісту вказаних термінів. Так, фармацевтична допомога — це комплекс спеціальних (фармацевтичних) та соціально-економічних заходів, спрямованих на збереження здоров'я та життя людини, профілактику та лікування з метою усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їх соціального та матеріального статусу в суспільстві, расової та національної приналежності, віросповідання, громадянства, віку, статі, сексуальній орієнтації. Та-

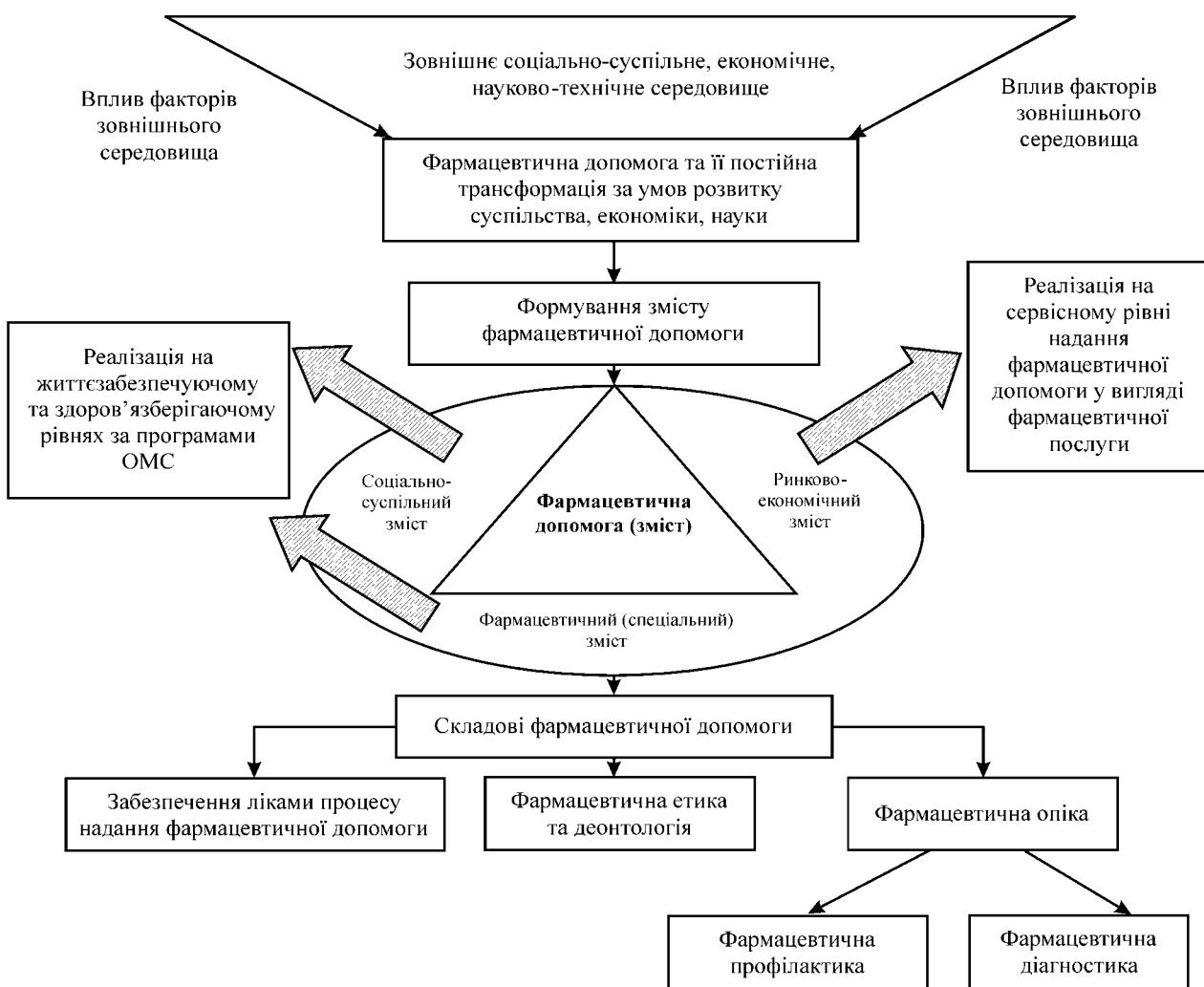


Рис. Фармацевтична допомога як комплексне поняття

ке визначення зроблено на під-
ставі грунтовного аналізу змісту
та вимог:

- “Належної аптечної практики” (Good pharmacy practice), затвердженої на асамблей ВООЗ у 1996 р.;
 - “Декларації про розвиток прав пацієнтів в Європі” (Амстердам, 1994 р.);
 - “Європейської Угоди з Прав людини і біомедицини” (Страсбург, 1996 р.);
 - Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародної федерації фармацевтів (FIP), Міжнародної організації споживачів; ВООЗ та інших організацій;
 - Конституції України та інших нормативно-правових актів, що формують основу законодавства про охорону здоров'я населення;
 - етичного кодексу фармацевта (Code of Ethics for Pharmacists

- FIP), розробленого Міжнародною федерацією фармацевтів;
- проекту Фармацевтичного етичного кодексу України, опранцьованого колективом співробітників кафедри ОЕФ [1, 3, 8, 10, 13, 15, 17, 21-27].

Фармацевтичну допомогу можна класифікувати за такими критеріями: тип надання (амбулаторно та стаціонарно); обсяг надання; характер сплати вартості наданої фармацевтичної допомоги (табл.). Далі зупинимось на аналізі складових поняття “фармацевтична допомога”. Сучасне визначення фармацевтичної деонтології було дано на кафедрі ММФ (проф. Мнушко З.М., доц. Діхтярьова Н.М., доц. Чернобровая Н.В., доц. Хіменко С.В.) на базі наукових досліджень, що проводились протягом декількох десятиріч під керівництвом проф.

Брильової Н.І. [2, 11]. Велика увага приділяється питанням професійної деонтології також і в післядипломній освіті спеціалістів фармації (кафедра УЕФ ІПКСФ, проф. Толочко В.М.). Так, "фармацевтична деонтологія вивчає норми поведінки провізора, спрямовані на максимальне підвищення ефективності медикаментозної терапії та створення сприятливого клімату у взаємовідносинах з хворими, лікарем, колегами по роботі. Вона розглядає вимоги та правила поведінки фармацевтичного працівника, забезпечує виконання ним професійного обов'язку, вирішує питання його совіті, честі й гідності, які служать показником високої громадської відповідальності" [12]. Фармацевтична етика та деонтологія тісно пов'язані з медичною етикою і деонтологією. Сьогодні вона роз-

Таблиця

Класифікація фармацевтичної допомоги

Критерій класифікації	Зміст наданої фармацевтичної допомоги
I. Тип надання	I.1. Амбулаторна. I.1.1. 100% участь фармацевтів та провізорів у наданні фармацевтичної допомоги, наприклад, при організації рецептурного відпуску ліків, забезпечені хворих ЛПЗ ліками тощо. I.1.2. Певно визначений відсоток (%) участі фармацевта /провізора у наданні допомоги, наприклад, при безрецептурному відпуску в межах відповідального самолікування. I.1.3. Надання фармацевтичної допомоги без фізичної участі фармацевта /провізора за допомогою сучасних технологій торгівлі (інтернет-аптеки; замовлення ліків поштою тощо). I.2. Стационарна. I.2.1. Фармацевтична допомога, що надається хворим у ЛПЗ загальнотерапевтичного профілю. I.2.2. Спеціалізована (онкохворі; туберкульозні диспансери; психоневрологічні заклади тощо).
II. Обсяг надання	II.1. Надання у відповідності із затвердженими стандартами в моделі ОМС. II.2. Надання фармацевтичної допомоги відповідно до фактичної потреби хворого у фармацевтичній допомозі певного рівня.
III. Джерела ресурсів, з яких сплачується вартість наданої фармацевтичної допомоги	III.1. Ресурси централізованих страхових фондів у системі ОМС. III.2. Державні кошти бюджетів різних рівнів, фонди цільових державних програм. III.3. Власні кошти громадян. III.4. Благодійні внески, гранти, кошти гуманітарних організацій та міжнародних фондів тощо.

глядається як динамічне питання, що узгоджується на базі канонізованих морально-етичних вимог до професійного рівня провізорів і фармацевтів, гуманістичних принципів, умов ринкових відносин, змін у суспільнстві.

Визначення “фармацевтичної діагностики” та “фармацевтичної профілактики” вперше у вітчизняній фармації було зроблено співробітниками Львівського державного медичного університету (проф. Парновським Б.Л., Яцковою Г.Ю.) в 1999 та 2006 роках відповідно. Це було значне досягнення в теорії та методології досліджень щодо організації якісної фармацевтичної допомоги. Науковці дали таке визначення вищевказаним термінам. “Фармацевтична діагностика — це галузь знань, яка охоплює фармацевтичні дослідження раціональності фармакотерапії (ФТ), яку одержує хворий” [19]. “Фармацевтична профілактика — це комплекс заходів, які передбачають взаємодію провізора, пацієнта і при необхідності лікаря, спрямовану на збереження і зміцнення здоров’я, поліпшення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань, а при їх появлі усування прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму”, оскільки навіть розширення медико-біологічної підготовки фармацевтичного працівника не дає йому права займатися лікувально-діагностичною діяльністю, а представлене визначення терміну “фармацевтична профілактика” містить у собі саме аспекти лікувально-діагностичної роботи.

можливих негативних або небажаних наслідків (побічних ефектів, ускладнень, нераціональностей) фармакотерапії” [20].

На наш погляд, представлені визначення є достатньо спрінimi і потребують детального обговорення та уточнення із зачлененням фахівців як фармацевтичної, так і медичної галузі. У сформульованих визначеннях їх автори (проф. Парновський Б.Л. та Яцкова Г.Ю.) торкаються функцій, які безперечно належать виключно лікарям, а їх пропозиція надати провізору (фармацевту) можливість “досліджувати раціональність фармакотерапії” є некоректною, оскільки піддає сумніву компетентність лікарів. Проблемною також є функція провізора в “усуванні прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювання та їх переходу у хронічну форму”, оскільки навіть розширення медико-біологічної підготовки фармацевтичного працівника не дає йому права займатися лікувально-діагностичною діяльністю, а представлене визначення терміну “фармацевтична профілактика” містить у собі саме аспекти лікувально-діагностичної роботи.

Ці функції, на наш погляд, гармонійно поєднуються з практичною діяльністю клінічного провізора і повинні розглядатися у

контексті його взаємодії з лікарем і пацієнтом [7].

З метою визначення загально-го терміну “фармацевтична допомога” та систематизації знань з організаційно-економічних напрямків фармацевтичних досліджень пропонуємо наступний зміст термінів “фармацевтична діагностика” та “фармацевтична профілактика”. Фармацевтична діагностика є складовою фармацевтичної опіки та одним з аспектів професійної діяльності провізорів, клінічних провізорів та провізорів-косметологів, спрямованих на організацію раціонального використання лікарських засобів конкретним хворим шляхом контролю правильності виписування рецептів, якості лікарських препаратів, поінформованості пацієнта щодо правил їх прийому та умов зберігання.

Але ми проти включення до об’єктів фармацевтичної діагностики комплексу “рецепт — історія хвороби” [19] і розглядаємо це як втручання в лікувально-діагностичну діяльність лікаря. Фармацевтична профілактика є елементом фармацевтичної опіки, яка, в свою чергу, є важливою складовою фармацевтичної допомоги. Фармацевтична профілактика — це напрямок професійної діяльності провізорів та фармацевтів, спрямований на організацію та

проведення заходів по збереженню і зміцненню здоров'я громадян, покращення якості їх життя та профілактику виникнення рецидиву захворювань, а також патологічних станів. Слід відмітити, що під впливом кількісних та якісних змін зовнішнього і внутрішнього середовища, що відбулися у практичній фармації наприкінці 80-х років минулого століття, виникла об'єктивна необхідність у побудові вітчизняної школи клінічних фармацевтів. Так, у 1993 р. була створена кафедра клінічної фармації (професор Зупанець І.А.). На теперішній час кафедра клінічної фармації НФаУ є теоретичною і практичною базою розвитку вищевказаного напрямку фармацевтичної допомоги, а саме фармацевтичної опіки і фармацевтичної профілактики.

Наведене визначення змісту терміну “фармацевтична допомога” та її складових елементів значно розширяє спектр відповідальності провізорів та фармацевтів у їхній професійній діяльності, а також потребує розробки переліку прав хворих у відповідності до міжнародних норм та особливостей національного менталітету громадян. Вважаємо за необхідне виділити такі типи відповідальності фармацевтичних працівників: професійна, етична, юридична, фінансово-економічна, соціальна. Параметри вказаних типів відповідальності повинні визначатися державними законодавчо-нормативними актами, фармацевтичним кодексом, корпоративними правилами тощо, з одного боку, та морально-етичними нормами, що діють у суспільстві, з іншого боку. Таким чином, у сучасному контексті організації фармацевтичної допомоги провізори та фармацевти повинні розглядатись як працівники, які вирішують покладені на них професійні обов'язки в соціально адаптованому для потреб споживача / хворого середовищі.

Похідним поняттям терміну “фармацевтична допомога” та її складових (“фармацевтична етика та деонтологія”; “фармацевтична опіка”; “фармацевтична діагностика”; “фармацевтична про-

філактика”) є “фармацевтична послуга”. Так, фармацевтична послуга — це надана населенню фармацевтична допомога як результат професійної діяльності фармацевтичних працівників, що має вартісну оцінку (на основі договірних цін). Фармацевтична послуга може бути обчислена у відповідних показниках, пронормована, проаналізована та запланована у вартісних або натуральних показниках. При формуванні сучасного законодавчо-нормативного простору з організації обов'язкового медичного страхування (ОМС) треба розрізняти організаційно-правові аспекти терміну “фармацевтична допомога” та соціально-економічні аспекти терміну “фармацевтична послуга”.

Наступними термінами, що потребують визначення, є “життезабезпечуючий рівень надання фармацевтичної допомоги” та “здоров'язберігаючий рівень надання фармацевтичної допомоги”, тому що вони повинні формувати основу стандартів лікування хворих при впровадженні ОМС. Крім цього вказані поняття повинні розкривати насамперед спеціальний (фармацевтичний) і соціально-суспільний зміст фармацевтичної допомоги. Таким чином, життезабезпечуючий рівень надання фармацевтичної допомоги — це гарантований державою і суспільством та забезпечений фінансовими інститутами національної охорони здоров'я і фармації рівень щодо збереження життєвих функцій людини, лікування невідкладних станів, патологій, що загрожують життю пацієнтів. Здоров'язберігаючий рівень надання фармацевтичної допомоги — це рівень надання фармацевтичної допомоги, гарантований державою і суспільством, забезпечений фінансовими інститутами національної системи охорони здоров'я і фармації, що включає надання фармацевтичної допомоги, спрямованої на підтримку, збереження та поліпшення здоров'я людей, лікування хвороб, травм та інших станів, що загрожують здоров'ю або працевздатності пацієнта. Існує ще сервісний рівень надання фарма-

цевтичної допомоги. Він забезпечується коштами фонду, акумульованого згідно з умовами договору добровільного медичного страхування (ДМС). Надання фармацевтичної допомоги на сервісному рівні спрямоване на задоволення потреб населення, які знаходяться за межами програм ОМС. Як бачимо з визначення розглянутих термінів, життезабезпечуючий та здоров'язберігаючий рівні надання фармацевтичної допомоги повинні бути кошти централізованого фонду ОМС, державного бюджету, благодійних фондів тощо. Особливе місце у фінансовому забезпеченні підтримки життезабезпечуючого рівня надання фармацевтичної допомоги повинні займати державні кошти, спрямовані на реалізацію національних проектів або цільових програм, наприклад, боротьбу з онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, розсіяним склерозом, СНІДом, ВІЛ, туберкульозом та іншими тяжкими соціально небезпечними захворюваннями. Слід зазначити, що життезабезпечуючий та здоров'язберігаючий рівні надання фармацевтичної допомоги повинні розроблятись з урахуванням сучасної потреби суспільства у фармацевтичній допомозі взагалі та можливості національної охорони здоров'я і фармації фінансово задоволити цю потребу зокрема. Результатом цих грунтовних наукових досліджень повинно бути законодавчо-нормативне затвердження вказаних рівнів у вигляді медичних стандартів національного рівня.

ВИСНОВКИ

1. У світлі принципів, законів, категорій матеріалістичної діалектики зроблене визначення сучасного змісту та форм надання фармацевтичної допомоги населенню.

2. Використовуючи категорії діалектики як елементів наукового узагальнення процесу були визначені складові фармацевтичної

допомоги: забезпечення населення ліками; фармацевтична етика та деонтологія; фармацевтична діагностика; фармацевтична опіка та її елемент — фармацевтична профілактика.

3. Сучасне визначення основних фармацевтичних термінів зроблено на основі ґрунтовного аналізу: міжнародної законодавчо-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність; гуманітарно-

етичних актів та декларацій щодо прав пацієнтів; Конституції України та нормативних актів, які формують основу законодавства про охорону здоров'я населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брильова Н.І., Глонь З.І., Омельченко О.Г. //Фармац. журн. — 1978. — №2. — С. 3-8.
2. Григорян С. //Ремедиум. — 2004. — №6. — С. 46-50.
3. Голосова Н.А., Лемешев Л.М., Литинский А.М. и др. Учебник организации фармацевтического дела / Под ред. Т.И.Тольцман. — М.: Медгиз, 1961. — С. 115-116.
4. Гореньков В.Ф. Организация и экономика советской фармации: Учеб. — Мн: Выш. шк., 1982. — С. 21-48.
5. Задачи по достижению здоровья для всех. Политика здравоохранения для Европы. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1993. — 322 с.
6. Зупанець І.А., Жукова Т.В. //Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, №4. — С. 17-21.
7. Зупанец І.А., Черных В.П., Попов С.Б. //Провизор. — 2000. — №11. — С. 22-28.
8. Конституція України. Прийнята на V сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 року // Відомості Верховної Ради України. — 1996. — Ст. 3; 49.
9. Криков В.И., Прокопшин В.И. Организация и экономика фармации: Учеб. — М.: Медицина, 1991. — С. 47.
10. Лехан В.М., Лакіза-Сачук Н.М., Войцехівський В.М. Стратегічні напрямки розвитку охорони здоров'я в Україні / За ред. В.М.Лехан. — К.: Сфера, 2001. — С. 135-143.
11. Мнушко З.Н., Дихтярева Н.М., Чернобровая Н.В., Хименко С.В. Фармацевтическая этика и деонтология: Тексты лекций. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. — С. 37-57.
12. Немченко А.С., Панфілова Г.Л. //Фармац. журн. — 2005. — №4. — С. 22-28.
13. Пашиняк Л. //Еженедельник "Аптека" — 2006. — №21 (542). — С. 93.
14. Подольская Е.А. Философия: Учеб. для студ. высш. учеб. завед. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. — С. 227-225.
15. Проект Фармацевтичного етичного кодексу України //Еженедельник "Аптека". — 2006. — №21 (542). — С. 92.
16. Проект Закону України "Про фінансування охорони здоров'я та медичне страхування" №2192 від 19.09.2006 р. //http:gska 2.rada.gov.ua / http://portal.rada.gov.ua.
17. Салтман Р.Б., Фигейрос Дж. Реформы современных стратегий / Пер. с англ. — М.: Геотар Медицина, 2000. — 423 с.
18. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В.П.Черних. — К.: Моріон, 2005. — С. 81-82.
19. Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л. //Фармац. журн. — 1999. — №2. — С. 18-24.
20. Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л. //Фармац. журн. — 2006. — №1. — С. 3-8.
21. American Medical Association Medical evaluations of health persons Council on scientific Affairs // JAMA. — 1983. — Vol. 249. — P. 1626-1633.
22. Black N. //British Med. J. — 1992. — Vol. 304. — P. 698-700.
23. European Health Care Reforms. Analysis of Current Strategies. WHO. Regional Office for Europe. — Copenhagen, 1996. — 154 p.
24. Grund I. //Pharmaco Economics. — 1996. — Vol. 10 (1). — P. 14-22.
25. Macroeconomic indicators AIPM — RMBC market bulletin Copenhagen, 2000 — 120 p.
26. Ron A., Abel-Smith B., Famburt G. Health Insurance in Developing Countries. The Social Security Approach. ILO. — Geneva, 1990. — P. 73-74.
27. World Health Organization, Regional Office for Europe (1998): Health 21 — The introduction to the health for all policy for the WHO European region. World Health Organization, Region Office for Europe. — Copenhagen, 1999. — P. 29-30.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Л.І. Вишневська

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: маркетинговий аналіз; простатит; доброкісна гіпертрофія передміхурової залози; фармакоекономічний аналіз

Проаналізована структура фармацевтичного ринку препаратів, які застосовуються при простатиті та доброкісній гіпертрофії передміхурової залози. Провідне місце на даному товарному сегменті ринку посідає Україна, асортимент препаратів якої складає 56%. Позиція лідера за кількістю лікарської форми, яка найчастіше використовується, належить таблеткам та супозиторіям ректальним — по 19% кожна. За кількістю реалізованих упаковок у 2007 р. перше місце посів препарат "Просталін" — 29,73%, за сумою в роздрібних цінах — препарат "Простатилен-Біофарма" — 28,3%. Фармакоекономічним методом мінімізації витрат виявлено, що оптимальним препаратом для лікування простатиту є екстракт рідкий "Простапол" (Україна, "Фармак").

Лінні властивості лікарських рослин відомі здавна. Тепер у практичній науковій медицині нашої країни згадується понад 200 видів офіційно визнаних лікарських рослин з вираженою цілющою дією. А народна медицина знає їх незрівнянно більше. Лікувальні властивості рослин зумовлені наявністю в них різних за своїм складом і будовою хімічних речовин (алкалоїдів, глікозидів, вітамінів, ферментів, органічних кислот, дубильних речовин, ефірних олій, мікроелементів та ін.), що позитивно впливають на живий організм. Залежно від хімічної природи діючого чинника лікарські рослини збуджують, заспокоюють, тонізують, втамовують біль, послаблюють, захріплюють, загоюють рані, діють кровоспинно, антимікробно тощо.

Дослідники довели, що речовини, отримані у лабораторії, ма-

ють меншу ефективність і комплексну дію, ніж ті, що виділені з рослин. Пояснюється це таким чином, що речовини мають більшу лікувальну активність за наявності саме природних додаткових складових. У багатьох випадках сполуки, які фармацевтична промисловість одержує з лікарських рослин, ще не можуть бути замінені штучними [3, 6-10].

Метою нашої роботи було проведення аналізу фармацевтичного ринку препаратів для лікування чоловічої статевої сфери, зокрема передміхурової залози.

За класифікацією АТС лікарські засоби, що застосовуються для лікування доброкісної гіпертрофії передміхурової залози, відносяться до розділу G04 — "Засоби, що застосовуються в урології", групи G04C — "Засоби, що застосовуються при доброкісній гіпертрофії передміхурової зало-

зи". Нами розглянута група G04C X10** — "Інші препарати", до якої входять 15 препаратів, що не мають міжнародних кодів. Код цієї групи офіційно не затверджений і може не співпадати з таким в інших країнах. На український фармацевтичний ринок препарати даної групи поставляють 8 вітчизняних виробників, а також 6 фармацевтичних фірм з 4 закордонних країн (рис. 1) [1, 2, 4, 5].

Асортимент лікарських засобів, що застосовуються при доброкісній гіпертрофії передміхурової залози і які представлені на фармацевтичному ринку України, наведений у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, найбільшу кількість препаратів групи G04C X10 складають вітчизняні фармацевтичні підприємства України, які поставляють 9 лікарських препаратів даної групи ("Біофарма", "Біолік", "Ейм", Київський ВЗ, "Лікхім-Харків", "НГС", "Монфарм", "Фармак"), що складає 56% внутрішньогрупового асортименту. На другому місці знаходиться Німеччина, яка поставляє

Л.І. Вишневська — канд. фармац. наук, доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

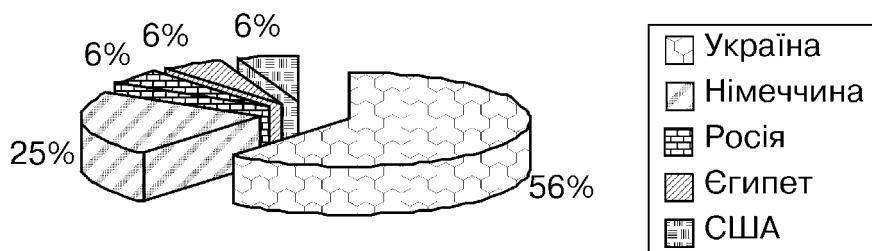


Рис. 1. Постачальники препаратів, що застосовуються при доброкісній гіпертрофії передміхурової залози

Таблиця 1

Асортимент лікарських препаратів для лікування доброкісної гіпертрофії передміхурової залози, які представлені на фармацевтичному ринку України

Назва ЛЗ	Лікарська форма	Країна-виробник	Фірма-виробник
Аденома-Гран	гранули	Україна	“НГС”
Біолайн Простейт	табл. сублінгв.	США	“Walsh Pharma”
Гарбеол	капсули	Україна	“КВЗ”
Просталад	настойка	Україна	“Біолік”
Просталін	супозиторії рект.	Єгипет	“Pharco”
Простамед	табл. №60	табл.	Німеччина
Простамед	табл. №120	табл.	Німеччина
Простаплант форте	капсули	Німеччина	“Schwabe”
Простапол	екстракт рідкий	Україна	“Фармак”
Простатилен	супозиторії рект.	Україна	“Лікхім-Харків”
Простатилен-Біофарма	порошок ліоф. для ін.	Україна	“Біофарма”
Простатон	гранули	Україна	“НГС”
Простатофіт	настойка	Україна	“Ейм”
Супозиторії з олією насіння гарбуза	супозиторії рект.	Україна	“Монфарм”
Туя комп. мідний вершник	краплі	Росія	“Таліон-А”
Хомвіо-простан	краплі	Німеччина	“Homviora Arzneimittel”

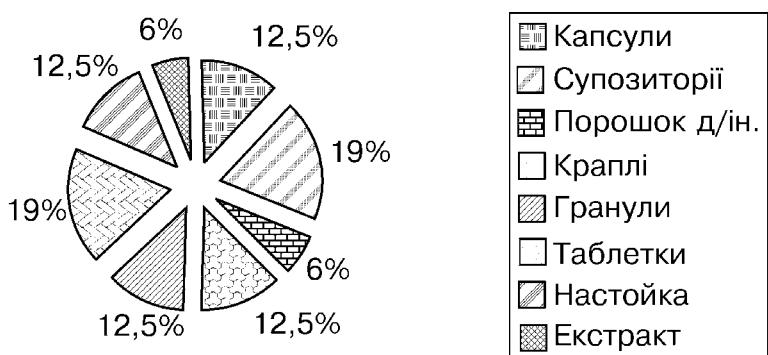


Рис. 2. Асортимент препаратів, що застосовуються при доброкісній гіпертрофії передміхурової залози, за лікарськими формами

4 лікарських препарати трьома підприємствами (“Schwabe”, “Dr. Gustav Klein”, “Homviora Arzneimittel”) — 25%. Інші країни постачають по 1 препарату: Росія (“Таліон-А”), Єгипет (“Pharco”), США (“Walsh Pharma”) — 6% (рис. 1) [1, 2].

Згідно з класифікацією за видом лікарської форми препарати представлені 8 позиціями та розташовуються у наступному порядку: супозиторії ректальні і таблетки по третьій позиції — 19%; капсули, краплі, гранули і настойки по другій позиції — 12,5%; екстракт і порошок для ін’єкцій по першій позиції — 6% (рис. 2) [2, 4, 5].

Далі ми проаналізували обсяг продажу препаратів досліджуваної групи за 2007 рік за кількістю реалізованих упаковок та сумою в роздрібних цінах (тис. грн) (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, провідне місце за кількістю реалізованих упаковок посідає препарат “Просталін” (Єгипет, “Pharco”) — 29,73%, далі — “Простатилен” (Україна, “Лікхім-Харків”) — 25,54%, “Простатилен-Біофарма” (Україна, “Біофарма”) — 18,48%, препарат “Простатофіт” у банці полімерній — 0,44%. За обсягом продажу в грошовому вираженні перве місце належить препарату “Простатилен-Біофарма” — 28,3%; друге — препарату “Простатилен” (Україна, “Лікхім-Харків”) — 18%; третє — “Простаплант форте” (Німеччина, “Schwabe”) — 10,08%; четверте — “Просталін” (Єгипет, “Pharco”) — 9,08%.

Далі ми провели аналіз мінімізації витрат лікування хворих на простатит. Розрахували вартість лікування хворих на простатит на 7 днів. Результати розрахунку мінімальної вартості курсу лікування препаратами досліджуваної групи надані в табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, оптимальним препаратом для лікування хворих на простатит є екстракт рідкий — “Простапол” (Україна, “Фармак”), оскільки він має мінімальну вартість лікування простатиту протягом 7 днів — 4,67 грн,

Таблиця 2

**Результати аналізу обсягу продажу препаратів за 2007 рік,
що застосовуються при доброкісній гіпертрофії передміхурової залози**

Назва ЛЗ	Країна-виробник	Обсяг продажу у 2007 р. (уп.)	Частка ЛЗ, %	Обсяг продажу у 2007 р. (тис. грн)	Частка ЛЗ, %
Аденома-Гран	Україна	46051	7,59	868,98	7,22
Гарбеол	Україна	821	0,14	7,07	0,06
Просталад	Україна	12785	2,11	332,03	2,76
Просталін	Єгипет	180290	29,73	1092,39	9,08
Простамед, табл. №60	Німеччина	15042	2,48	596,4	4,96
Простамед, табл. №120	Німеччина	4805	0,79	360,33	2,99
Простаплант форте	Німеччина	14271	2,35	1212,64	10,08
Простапол	Україна	2576	0,42	12,76	0,11
Простатилен	Україна	154879	25,54	2900,7	24,10
Простатилен-Біофарма	Україна	112058	18,48	3405,37	28,30
Простатон	Україна	1932	0,32	34,89	0,29
Простатофіт	Україна	2653	0,44	31,01	0,26
Супозиторії з олією насіння гарбуза	Україна	22279	3,67	170,79	1,42
Туя комп. мідний вершник	Росія	32790	5,41	823,88	6,85
Хомвіо-простан	Німеччина	3274	0,54	184,5	1,53

Таблиця 3

Результати фармакоекономічного аналізу лікування простатиту

Назва ЛЗ	Країна-виробник	Вартість 1 уп. у грн	Разова доза, грн	Добова доза, грн	Вартість лікування (7 днів), грн
Аденома-Гран	Україна	13,76	0,14	0,42	13,76
Біолайн Простейт	США	21,07	0,47	1,4	21,07
Гарбеол	Україна	8,59	0,29	0,87	8,59
Просталад	Україна	25,69	0,51	1,54	25,69
Просталін	Єгипет	25,69	1,02	1,02	10,18
Простамед, табл. №60	Німеччина	37,81	1,59	4,76	37,81
Простамед, табл. №120	Німеччина	65,78	0,54	1,64	65,78
Простаплант форте	Німеччина	84,54	1,41	4,23	84,54
Простапол	Україна	4,67	0,19	0,56	4,67
Простатилен	Україна	18,91	3,78	3,78	37,82
Простатилен-Біофарма	Україна	30,22	3,02	3,02	30,22
Простатон	Україна	14,34	0,14	0,42	14,34
Простатофіт	Україна	11,43	0,23	0,69	11,43
Супозиторії з олією насіння гарбуза	Україна	7,38	0,74	0,74	7,38
Туя комп. мідний вершник	Росія	20,32	0,81	2,44	20,32
Хомвіо-простан	Німеччина	55,83	1,34	4,03	55,83

а також супозиторії ректальні — “Супозиторії з олією насіння гарбуза” (Україна, “Монфарм”) — 7,38 грн і капсули “Гарбеол” (Україна, “КВЗ”) — 8,59 грн.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізована структура фармацевтичного ринку препаратів, які застосовуються при простатиті та доброкісній гіпертрофії передміхурової залози.

2. Провідне місце на даному товарному сегменті ринку посі-

дає Україна, асортимент препаратів якої складає 56%.

3. Позиція лідера за кількістю лікарських форм, які найчастіше використовуються при лікуванні простатитів та доброкісної гіпертрофії передміхурової залози, належить таблеткам та супозиторіям ректальним — по 19% кожна.

4. За обсягом продажу досліджуваних препаратів у 2007 р. за кількістю реалізованих упаковок

перше місце посідає препарат “Простатін” — 29,73%, за сумою в роздрібних цінах перше місце належить препарату “Простатилен-Біофарма” — 28,3%.

5. Фармакоекономічним аналізом досліджуваних групп лікарських препаратів методом мінімізації витрат установлено, що оптимальним препаратом для лікування простатиту є екстракт рідкий “Простапол” (Україна, “Фармак”) — 4,67 грн.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз реєстрації лікарських засобів в Україні // Вісник фармакол. та фармації. — 2006. — №10. — С. 50-51.
2. Компендіум 2006 — лікарські препарати: В 2-х т. / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРИОН, 2006. — 1128 с.
3. Пашинский В.Г., Рейхарт Д.В. // Росс. аптеки. — 2003. — №10. — С. 32-38.
4. Промислова технологія ліків: В 2-х т. / За ред. В.І.Чуєшова. — Х.: Основа; Вид-во НФаУ, 1999. — Т. 2. — 704 с.
5. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / Под ред. И.И.Красюк, Г.В.Михайлова. — 2-е изд. — М.: Академия, 2006. — 591 с.
6. Austen K.F. Therapeutic immunology. — London: Blackwell Science, 2001. — 654 p.
7. Herbal Medicine. — American Botanical Council: Integrative Medicine Communication, 2000. — 520 p.
8. <http://www.moz.gov.ua>
9. <http://www.pharma-center.kiev.ua>
10. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 1999. — Vol. 1. — 299 p.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 758-67-61.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.12.2008 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОГО СИНЕРГІЗМУ НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛГЕТИКІВ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ НА ПРИКЛАДІ ПРЕПАРАТУ “ТЕРАФЛЕКС АДВАНС”

I.A.Зупанець, С.К.Шебеко, I.A.Отрішко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: хондропротектори; ненаркотичні аналгетики; глюкозамін; хондроїтину сульфат; ібупрофен; аналгетична активність

Наведені результати експериментального вивчення аналгетичної активності препаратів “Терафлекс Адванс” та “Терафлекс” порівняно з компонентами, що входять до їх складу, окрім та у різних сполученнях. Дослідження було проведено на моделі оцтовокислих корчів у мишей. Результати експерименту свідчать про наявність вираженої аналгетичної дії у препарату “Терафлекс Адванс”, який застосовувався в дозі, що відповідає разовій середній терапевтичній для людини. За рівнем проявленої активності дослідний засіб не поступався ібупрофену в десятикратно більшій дозі, ніж у його складі. Це пояснюється потенціюючим впливом глюкозаміну та хондроїтину сульфату на аналгетичні властивості ібупрофену. На відміну від цього такі засоби як “Терафлекс”, хондроїтину сульфат та похідні глюкозаміну в якості монопрепаратів на даній експериментальній моделі аналгетичного впливу практично не проявили, що пояснюється відсутністю у спектрі їх фармакодинаміки прямої знеболюючої дії.

Основним патогенетичним механізмом розвитку ос-теоартрозу (OA) є порушення метаболізму основної речовини суглобного хряща, що призводить до виникнення дегенеративних змін та протеогліканової недостатності [6]. Дано особливість патогенезу OA обумовлює важливe значення в його лікуванні препаратів хондропротекторної дії, які здатні не тільки знижувати основні клінічні прояви даного захворювання, але й чинити патогенетичний вплив на його перебіг, перешкоджаючи деструкції і сприяючи регенерації тканин суглобового хряща [11, 12, 15].

З позицій доказової медицини в групі хондропротекторних засобів найвищий ступінь доказовості і вірогідності результатів — категорію А мають такі препарати як глюкозамін (ГА) і хондроїтину сульфат (ХС), у зв'язку

з чим на їхній основі сьогодні і виробляють більшість хондропротекторів, які застосовуються у світовій ревматологічній практиці [6, 11, 12, 14]. Проте, незважаючи на високу хондропротекторну активність даних засобів і безумовну патогенетичну обґрунтованість їх застосування в терапії OA, слід зазначити недостатню ефективність препаратів даної групи за аналгетичною та протизапальною дією [5, 20]. У зв'язку з цим у теперішній час науковий пошук в області розробки нових хондропротекторів спрямований на створення комбінованих препаратів.

На сьогоднішній день найбільш перспективним напрямком є розробка хондропротекторних засобів на основі комбінації похідних ГА та ХС із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) [16, 17, 18]. Такий підхід дозволяє не тільки впливати на різні

ланки патогенезу запально-деструктивних захворювань суглобів, а й на токсикодинаміку противапальних речовин, що в остаточному підсумку приводить до посилення фармакотерапевтичних ефектів, розширення їхнього спектра і зниження токсичності НПЗП [5].

Так, у серії експериментальних досліджень були отримані результати, які свідчать про потенціюючий вплив ГА гідрохлориду на противапальні властивості класичних НПЗП, що дозволяє знизити середню ефективну дозу (ЕД₅₀) останніх у середньому в 2,0-2,77 рази при збереженні високого рівня фармакологічної активності [5, 6]. Також при поглибленному вивченні комбінованого застосування ГА гідрохлориду з диклофенаком натрію було визначено зниження гострої токсичності останнього в 10 разів, а також ступеня проявів деяких побічних ефектів, таких як гастро- та нефротоксичність [7, 8].

Окрім того, в іншому дослідженні (R.J.Tallarida, 2003) пере-

І.А.Зупанець — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

контильно показано потенціючий вплив глюкозаміну на аналгетичні властивості класичних НПЗП. Так, при сумісному застосуванні ГА сульфату з відомим ненаркотичним аналгетиком ібупрофеном на моделі ацетилхолінового абдомінального тесту у мишій було досягнуто зниження середньо-ефективних доз останнього в 2,5 рази з 26 мг/кг до 11 мг/кг. Причому найбільшу активність проявила комбінація зі співвідношенням глюкозаміну та ібупрофену 2:1 [17, 19].

Сумісне застосування НПЗП з хондропротекторами набуває оско́лької значущості при лікуванні суглобового синдрому, оско́льки більшість НПЗП чинить негативний вплив на метаболізм суглобового хряща, що проявляється в пригніченні синтезу гліказаміногліканів та колагену. Заслуговує на увагу те, що серед класичних НПЗП ібупрофен проявляє відносно незначну хондротоксичну активність, оско́льки порушує процеси метаболізму та регенерації хрящової тканини тільки у високих концентраціях, що, в свою чергу, утворюються при значному перевищенні середньої терапевтичної дози (СТД) [2]. Водночас і ГА, і ХС володіють недостатньою протизапальною дією для купіювання запального процесу в артрозному суглобі та практично не проявляють аналгетичної активності. Тому сумісне застосування ібупрофену з хондропротекторами дозволяє більш ефективно впливати на обидві ланки патогенезу ОА — запальну та деструктивну, а також чинити як патогенетичний, так і симптоматичний вплив на перебіг патології.

Незважаючи на інтенсивний розвиток фармацевтичного ринку протизапальних та хондропротекторних засобів, у теперішній час в Україні відомий тільки один препарат, що в своєму складі містить хондропротектори та НПЗП і позиціонується як аналгетичний засіб для лікування запально-деструктивних захворювань суглобів. Даним засобом є препарат “Терафлекс Адванс”, який в одній капсулі містить 250 мг ГА

сульфату, 200 мг ХС та 100 мг ібупрофену [3].

У зв'язку з вищевикладеним великий науковий інтерес представляє розширення потенційних можливостей застосування “класичних” НПЗП та хондропротекторів у якості ненаркотичних аналгетиків. Тому метою дослідження стало фармакологічне вивчення аналгетичної активності препаратів “Терафлекс Адванс” та “Терафлекс” у порівнянні з компонентами, що входять до їх складу, у якості монопрепаратів та у різних сполученнях.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на 80 білих безпіородних миших-самцях вагою 20–22 г. Піддослідні тварини утримувались у віварії Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому рационі.

У якості об'єктів досліджень було обрано препарати “Терафлекс Адванс” (склад на 1 капсулу: ГА сульфат — 250 мг, ХС — 200 мг, ібупрофен — 100 мг) та “Терафлекс” (склад на 1 капсулу: ГА гідрохлорид — 500 мг, ХС — 400 мг).

Дослідження проводили згідно з рекомендаціями ДФЦ МОЗ України на моделі оцтовокислих корчів у мишій [1]. При відтворенні даного патологічного стану введення оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи тварини та місцевому вивільненню брадікініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів болю, яке призводить до розвитку мимовільних скорочень м'язів живота — “корчів”, які супроводжуються витягуванням задніх кінцівок та вигинанням спини. Таким чином, дослідження аналгетичної активності лікарських засобів на моделі оцтовокислих корчів дозволяє визначити наявність впливу препарату відразу на всі медіатори периферичного компоненту болю.

Больовий синдром відтворювали шляхом внутрішньоочеревин-

ного введення 0,6% розчину оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини. Хімічний подразник вводили через 1 год після введення досліджуваних засобів з наступним спостереженням за тваринами протягом 20 хв та визначенням кількості корчів [1, 10].

Усіх тварин було попередньо розділено на 11 експериментальних груп по 8 тварин у кожній наступним чином:

1 група — контрольна патологія;

2 група — тварини, які отримували “Терафлекс” у дозі 75,6 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає разовій СТД для людини, перерахованій за коефіцієнтами видової чутливості [1];

3 група — тварини, які отримували “Терафлекс Адванс” у дозі 92,4 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає разовій СТД для людини, перерахованій за коефіцієнтами видової чутливості [1];

4 група — тварини, які отримували глюкозаміну гідрохлорид у дозі 42 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс”);

5 група — тварини, які отримували глюкозаміну сульфат у дозі 42 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”);

6 група — тварини, які отримували хондроїтину сульфат у дозі 33,6 мг/кг (відповідає вмісту у препаратах “Терафлекс” та “Терафлекс Адванс”);

7 група — тварини, які отримували ібупрофен у дозі 16,8 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”);

8 група — тварини, які отримували ібупрофен у дозі 170 мг/кг (ЕД₅₀ за аналгетичною активністю) [4];

9 група — тварини, які отримували комбінацію глюкозаміну сульфату та ібупрофену у співвідношенні 2,5:1 у загальній дозі 58,8 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”);

10 група — тварини, які отримували комбінацію хондроїтину сульфату та ібупрофену у співвідношенні 2:1 та загальній дозі 50,4 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”).

Таблиця

**Аналгетична активність препаратів “Терафлекс”,
“Терафлекс Адванс” та їх компонентів окремо
або в сполученні з ібупрофеном (n=80)**

Умови досліду	Середня кількість корчів у групі	Аналгетична активність, %
Контроль	53,38±5,03	—
Терафлекс 75,6 мг/кг	42,00±4,53****	21,3
Терафлекс Адванс 92,4 мг/кг	27,63±1,92**/***/***	48,2
ГА гідрохлорид 42 мг/кг	40,13±2,26****	24,8
ГА сульфат 42 мг/кг	43,88±3,88****	17,8
ХС 33,6 мг/кг	49,75±3,77****	6,8
Ібупрофен 16,8 мг/кг	40,63±3,02**/****	23,9
Ібупрофен 170 мг/кг	20,00±1,94**/***/***	62,5
ГА сульфат + ібупрофен 2,5:1 58,8 мг/кг	34,75±3,69**/****	34,9
ХС + ібупрофен 2:1 50,4 мг/кг	38,38±3,54**/****	28,1

Примітки:

- 1) * — p<0,05 відносно групи контрольної патології;
- 2) ** — p<0,05 відносно тварин, які отримували “Терафлекс”;
- 3) *** — p<0,05 відносно тварин, які отримували ібупрофен у дозі 16,8 мг/кг;
- 4) **** — p<0,05 відносно тварин, які отримували ібупрофен у дозі 170 мг/кг.

Усі препарати вводили перорально одноразово за 1 год до відтворення патології у вигляді сусpenзій, які виготовлялись загальноприйнятими методами з використанням емульгатора ТВІН-80. Тварини контрольної групи в еквівалентній кількості отримували фізіологічний розчин.

Аналгетичну активність оцінювали за здатністю препаратів зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у відсот-

ках. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100\%,$$

де: A — аналгетична активність, %;
 C_k — середня кількість корчів у контрольній групі;
 C_d — середня кількість корчів у дослідній групі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп’ютерних програм методами варіаційної статистики

з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента та непараметричних методів аналізу [9].

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що під впливом подразнюючого агента у миші формується виражений бальовий синдром, який протягом перших 20 хв проявляється розвитком скорочень м’язів живота у середній кількості 53,38±5,03 (табл.). У разі використання за 1 год до відтворення патології таких засобів як “Терафлекс Адванс”, ГА гідрохлорид та ібупрофен у дозах 16,8 та 170 мг/кг, а також комбінацій ГА сульфату і ХС з ібупрофеном було відмічено значне зниження кількості корчів у тварин, що но-сить мало вірогідний характер та вказує на наявність у даних засобів аналгетичної активності. На відміну від цього окреме застосування ГА сульфату, ХС, а також їх комбінації в аналогічних (еквівалентних) дозах майже не знижувало кількості корчів, а, отже, не супроводжувалось аналгетичним ефектом.

Розрахунки аналгетичної активності дослідних засобів та наступний аналіз отриманих результатів наочно відображають вищеписану ситуацію. Згідно з даними, наведеними в таблиці, як і очікувалось, найбільшу аналгетичну активність (62,5%) проявив ібупрофен у дозі 170 мг/кг, яка відповідає ЕД₅₀ за аналгетичною активністю на даній моделі [4]. При цьому у дозі 16,8 мг/кг, що відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”, ібупрофен проявив активність лише 23,9%, що за кількістю корчів мала незначні вірогідні відмінності від контролю. У той же час при комбінованому застосуванні хондропротекторів (похідні ГА, ХС) з ібупрофеном відбувалось значне підвищення аналгетичної активності (більш ніж у 2 рази), яка зростала до 48,2% у разі використання препарату “Терафлекс Адванс” та до 34,9% у разі використання комбінації ГА сульфату з ібупрофеном. При використанні комбіна-

Активність, %

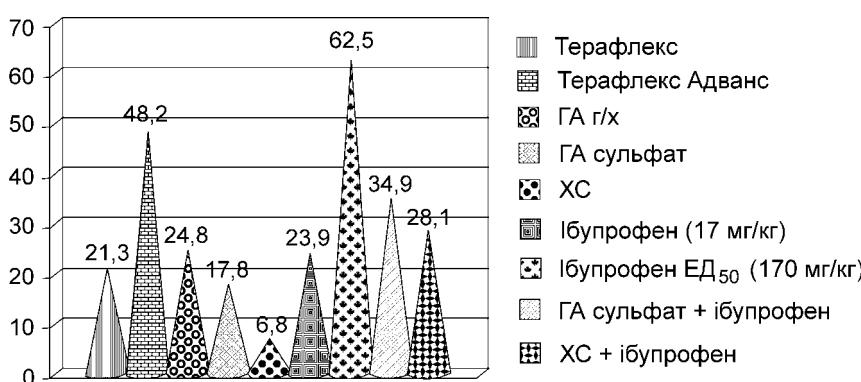


Рис. Порівняльна аналгетична активність препаратів “Терафлекс”, “Терафлекс Адванс” та їх компонентів

ції ХС з ібупрофеном знеболююча активність була дещо меншою — 28,1%. Препарат “Терафлекс” проявив рівень активності більше 21%, що не мав вірогідних відмінностей від групи контролю. Інші препарати проявили аналгетичну активність менше 20%, що не є вірогідно значимим і тому не становить наукового інтересу (рис.).

Отже, можна попередньо зробити висновок, що такі дослідні субстанції як ГА сульфат та ХС при застосуванні у якості моно-препаратів практично не чинять прямого аналгетичного впливу. У той же час ГА гідрохлорид проявляє слабку аналгетичну активність. Приблизно такий же рівень активності проявляє ібупрофен у дозі 16,8 мг / кг, що є десятикратно меншою, ніж середньоефективна доза даного НПЗП на цій експериментальній моделі [4]. Однак при комбінованому застосуванні ібупрофену з похідними ГА та ХС відбувається значне підвищення його аналгетичної активності, яке ми можемо спостерігати у разі застосування препарата “Терафлекс Адванс”. При цьому даний засіб демонструє виражену аналгетичну активність, яка

складає 48,2%, не маючи при цьому вірогідних відмінностей порівняно з групою щурів, які отримували ібупрофен у дозі 170 мг / кг. Це свідчить про наявність потенціюючого впливу з боку субстанцій хондропротекторної дії на властивості ненаркотичного аналгетика ібупрофену. Таким чином, можна зробити висновок, що сумісне застосування похідних ГА та ХС з ібупрофеном приводить до підвищення рівня аналгетичної активності останнього приблизно в 2 рази.

Що стосується високої фармакологічної активності, яку у представлена дослідженні проявив ГА гідрохлорид, то її можна пояснити найбільшим рівнем фармакологічної активності даної сполуки серед усіх похідних ГА, що, у свою чергу, пояснюється найвищим питомим вмістом основи ГА у складі молекули діючої речовини. Оскільки саме кількість молекул аміноцукру як вільної основи визначає ступінь фармакологічної активності похідних ГА. Так, якщо перерахувати відсоток вмісту вільної основи ГА у складі ГА гідрохлориду та ГА сульфату, стабілізованого KCl, то виявиться,

що ГА гідрохлорид містить 83% ГА, а ГА сульфат — лише 78% і це без урахування кількості калієвої солі, необхідної для стабілізації молекули.

Також слід відмітити, що застосування ХС в умовах оцтово-кислих корчів не супроводжується аналгетичним ефектом у разі монопрепарatu та проявляє зовсім незначну дію в комбінації з ібупрофеном без проявлення потенціюючих ефектів. Це свідчить про те, що саме наявністю похідних ГА обумовлена висока активність препарату “Терафлекс Адванс”.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що комбіноване застосування похідних глюкозаміну та хондроїтину сульфату чинить потенціюючий вплив на аналгетичну активність ібупрофену, що й обумовлює високий рівень активності препаратору “Терафлекс Адванс”, за силою якої він вірогідно перевершує “Терафлекс” та статистично не поступається монотерапії ібупрофеном у десятикратно більшій дозі, ніж власне у складі препарату “Терафлекс Адванс”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. — К: Авиценна, 2002. — 528 с.
2. Зупанець І.А., Зіненко Т.М. // Вісник фармації. — 1994. — № 3-4. — С. 149-154.
3. Компендиум 2007 — лекарственные препараты: В 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2007. — 2270 с.
4. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
5. Отрішко І.А. Експериментальне обґрунтування застосування комбінації глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію при остеоартрозі: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05. — Х., 2005. — 20 с.
6. Пат. №UA 56750, Україна, МПК А 61 К 9/00, А 61 К 31/00. Фармацевтична композиція з протизапальною, аналгетичною та хондропротекторною дією / І.А.Зупанець, В.П.Черних, П.Д.Пашнєв та ін. ТОВ ІНПКФЦ “Сінергія”. — Заявл.: 30.08.2002. Опубл.: 15.02.2005. — Бюл. №2. — С. 4.36.-4.37.
7. Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекоменд. — Х., 2007. — 24 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — 3-е изд. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.

9. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
10. Brune K., Lanz K. //Arzneimittel-Forsch. — 1984. — Vol. 34, №9a. — P. 1060-1065.
11. Cibere J., Kopes J., Thorne A. et al. //Arthritis Rheum. — 2004. — №51. — P. 738-745.
12. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. //New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.
13. Dodge G.R., Jimenez S.A. //Osteoarthritis Cartilage. — 2003. — № 11 (6). — P. 424-432.
14. Jardan K.M., Arden N.K., Bonnwharta B. et al. //Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 11. — P. 1-13.
15. Lipiello L. //Ostheoarthr. Cartil. — 2003. — Vol. 11. — P. 335-342.
16. Pat. № US 6291527 B1, USA, IPC A 61K 31/19. Pharmaceutical preparations containing hydrosoluble ketoprofen salts and their application / P.L.Giorgetti. — Errekappa Euroterapici S.P.A. — Fil.: 09.04.1999. Publ.: 18.09.2001.
17. Pat. № US 6900189 B2, USA, IPC A 61K 31/192, A 61K 31/7008. Analgesic and glucosamine compositions / R.Raffa, A.Cowan, R.Tallarida. — Fil.: 25.09.2001. Publ.: 31.05.2005.
18. Pat. № US 2005/0101563 A1, USA, IPC A 61K 31/737, A 61K 31/7008, A 61K 31/366, A 61K 31/202, A 61K 31/415. Method and compositions for the treatment and prevention of pain and inflammation / S.P.Pulaski, S.Kundel. — Pharmacia Corp. — Fil.: 19.02.2004. Publ.: 12.05.2005.
19. Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B. //J. Pharmacol. Exper. Ther. — 2003. — Vol. 307. — P. 699-704.
20. Vlad S.C., Lavalle M.P., McAlindon T.E., Felson D.T. //Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56, №7. — P. 2267-2277.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.01.2009 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕСТІ ПОРСОЛТА

P.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, А.Г.Сидоренко, С.В.Колісник, В.В.Болотов**

Українська медична стоматологічна академія
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти; тест Порсолта;
антидепресивна активність

Досліджено вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами 1-Ф, К, 2-Т, БСК-13, БСК-39, 18, ГАК на емоційну сферу щурів у тесті вимушеного плавання Порсолта. Експерименти виконані на 100 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-200 г. Субстанції *ex tempore* сусpenдували у воді для ін'екцій, використовуючи емульгатор "Твін-80", і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до початку тестування. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі 25 мг/кг маси тіла. Показано, що субстанції ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф і референт-препарат збільшували час настання першого періоду іммобільності та зменшували загальний час іммобільності. Це свідчило про наявність у досліджуваних речовин антидепресивної активності, яка найбільш виражена у субстанції ГАК.

Останнім часом збільшилась кількість природних і техногенних ситуацій, які призводять до розвитку стресогенних розладів психіки і поведінки [5]. Порушення емоційної сфери та інтелекту негативно впливають на якість життя людини, її здоров'я і здатність виконувати соціальні функції [6]. Найбільш часто зустрічаються порушення вищої нервової діяльності у вигляді проявів страху, тривоги. При їх переході у хронічну стадію додаються ознаки депресії, які потребують фармакокорекції [7]. За цих умов виникає потреба у створенні нових лікарських засобів з нейропсихотропною дією, які здатні ефективно попереджувати порушення психоемоційної сфери [1].

Відомо, що вплив стресорних факторів може провокувати депресивні розлади, а також є важ-

ливим предиктором рецидивів депресії [12]. Тому речовини, які попереджають розвиток стрес-синдрому як передумову, можуть мати антидепресивну активність.

Тому нашу увагу привернули похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, у яких виявлена нейротропна, стреспротекторна дія, яка проявляється в попередженні розвитку тріади Сельє, нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту за умов гострого стресу [3].

Для оцінки антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти ми використали тест Порсолта, в якому моделюється стан поведінкового відчаю з модифікацією рухової та емоційної активності [10].

Мета роботи — вивчити зміни поведінки тварин у тесті вимушеного плавання Порсолта.

ногого плавання під впливом похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 100 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію по 6 тварин у клітці при 12-годинному світловому режимі, отримували раціон у вигляді кормової суміші і мали вільний доступ до води. Досліди проводили в першій половині дня навесні. У кожній групі було по 10 тварин.

Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами 1-Ф, К, 2-Т, БСК-13, БСК-39, 18, ГАК. Субстанції *ex tempore* сусpenдували у воді для ін'екцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг на 1 кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 год до початку тестування. В якості препарату порівняння використовували іміпрамін у дозі

Р.В.Луценко — канд. мед. наук, асистент кафедри експериментальної та клінічної фармакології Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава)

С.В.Колісник — канд. хім. наук, доцент кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

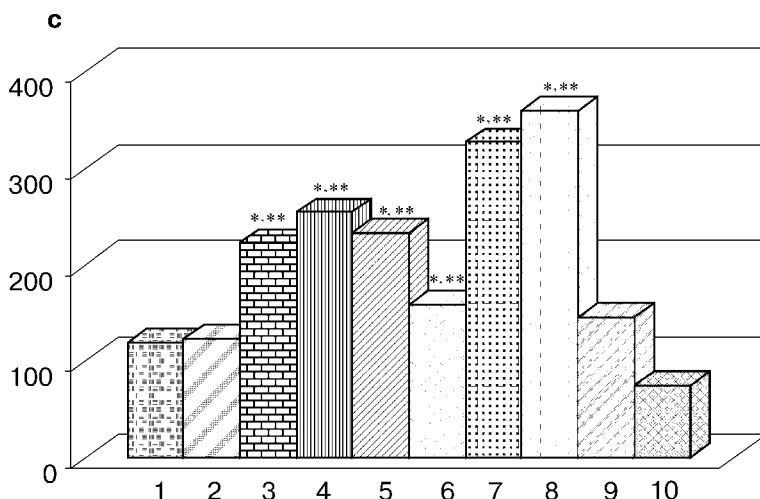


Рис. 1. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти на тривалість латентного періоду першого епізоду іммобільності в тесті Порсолта:
1 — Інтактні; 2 — Інтактні + розчинник і емульгатор (контрольна група); 3 — Іміпрамін; 4 — 1-Ф; 5 — БСК-13; 6 — БСК-39; 7 — 18; 8 — ГАК; 9 — К; 10 — 2-Т

Примітки:

1) * — $p<0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;

2) ** — $p<0,05$ у порівнянні з контролем.

25 мг/кг маси тіла у вигляді комерційного препарату фірми "EGIS Pharmaceuticals PLC" (Угорщина). Контрольною групою слугували тварини, яким уводили в такому ж об'ємі розчинник з емульгатором і яких піддавали такому ж впливу, як і дослідних тварин.

Депресивні зміни поведінки у щурів оцінювали в тесті Порсолта, який є експериментальною моделлю депресії і відтворюється

шляхом вимушеного плавання ("forced swimming") піддослідних тварин [9, 11]. При тестуванні щурів опускали в білий пластиковий циліндр висотою 60 см і діаметром 50 см, який на дві третини був заповнений водою ($t = 24^{\circ}\text{C}$). Тест тривав 6 хв, протягом яких реєстрували латентний період першого "зависання" (іммобільність більше 5 с) і загальний час іммобільності (с), що інтерпретується

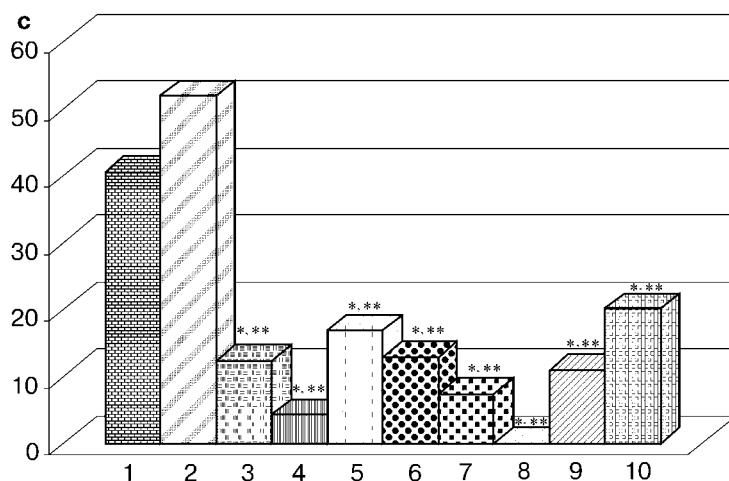


Рис. 2. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти на загальний час іммобільності в тесті Порсолта:

1 — Інтактні; 2 — Інтактні + розчинник і емульгатор (контрольна група); 3 — Іміпрамін; 4 — 1-Ф; 5 — БСК-13; 6 — БСК-39; 7 — 18; 8 — ГАК; 9 — К; 10 — 2-Т;

Примітки:

1) * — $p<0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами;

2) ** — $p<0,05$ у порівнянні з контролем.

як прояв відчаю (депресивності). Під іммобільністю мається на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Statistica 6,0 з використанням критерію t Стьюдента [2].

Результати та їх обговорення

В умовах відтворення тесту Порсолта через 1 год після введення розчинника і емульгатора (контрольна група) початковий час іммобільності і загальний час іммобільності вірогідно не змінювались порівняно з показниками інтактних тварин (рис. 1 і 2).

Застосування класичного антидепресанта іміпраміну подовжувало час активного плавання тварин в 1,8 рази ($p<0,001$) і вірогідно зменшувало загальний час іммобільності щурів порівняно з контролем (див. рис. 1 і 2).

Профілактичне введення речовини 1-Ф щурам збільшувало час настання першої іммобільності в 2,1 рази ($p<0,001$), а загальний час іммобільності зменшувалося в 12 разів ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою тварин (див. рис. 1 і 2).

Досліджувані похідні 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти з умовними назвами БСК-13 і БСК-39 затримували настання першої іммобільності відповідно в 1,9 рази ($p<0,001$) та в 1,3 рази ($p<0,05$) (див. рис. 1). При цьому в обох випадках вірогідно зменшувався загальний час іммобільності порівняно з групою тварин, яким не вводили субстанції (див. рис. 2).

Профілактичне застосування речовини 18 збільшувало час настання першого "зависання" в 2,6 рази ($p<0,001$) і зменшувало загальний час іммобільності щурів у 7,1 разів ($p<0,001$) порівняно з контролем (див. рис. 1 і 2).

У групі тварин, яким внутрішньоочеревинно вводили субстанцію ГАК, протягом усього періоду дослідження в жодного з піддослідних щурів не спостерігалось періоду іммобільності, тобто тва-

рини вільно плавали протягом шести хвилин.

За даних умов експерименту похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням К вірогідно не змінювало час настання першого "зависання" (див. рис. 1), при цьому загальний час іммобільності зменшився в 4,7 рази ($p<0,001$) порівняно з групою тварин без уведення субстанції (див. рис. 2).

За результатами тесту вимушеної плавання Порсолта застосування субстанції 2-Т зменшувало період настання першої іммобільності та загальний час іммобільності відповідно в 1,7 рази ($p<0,01$) і 2,6 рази ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою щурів.

Отже, похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф змінювали поведінку тварин у тесті "вимушено-

плавання, на що вказувало збільшення часу настання першого періоду іммобільності і зменшення загального часу іммобільності. За цих же умов досліду похідне 2-оксоіндоліну — субстанція К не впливала на час настання першого періоду іммобільності, а речовина 2-Т скорочувала його, тобто проявляла депресивну дію. Слід зауважити, що всі досліджувані субстанції вірогідно зменшували загальний час іммобільності. Ці результати узгоджуються з раніше отриманими даними стосовно здатності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти змінювати емоційну сферу у тесті "відкрите поле", тобто попереджати стан тривоги і страху за умов стресової ситуації, викликаної новизною [4]. Тому можна дійти висновку, що ці субстанції зменшують рівень тривожності і депресивності в щурів, тобто виявляють антидепресивну активність.

За здатністю віддаляти час настання депресії в тесті вимушеної плавання Порсолта досліджувані субстанції можна розмістити в наступній послідовності: ГАК>18>1-Ф>БСК-13>БСК-39. Як бачимо, найбільшу активність виявляє речовина ГАК, при введенні якої досліджувані тварини плавали протягом усього періоду тестування.

ВИСНОВКИ

1. При профілактичному введені щурам похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (субстанції ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф) у дозі 12 мг на 1 кг маси тіла збільшується час настання першого періоду іммобільності і зменшується загальний час іммобільності в тесті Порсолта.

2. Субстанції ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф у тесті "вимушено-го" плавання виявляють антидепресивну активність, яка найбільш виражена у речовини ГАК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арана Д., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств: Пер. с англ. / Под ред. С.Кабанова. — М.: БИНОМ, 2004. — 416 с.
2. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. — С.-Пб.: Питер, 2001. — 480 с.
3. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. //Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 67-69.
4. Луценко Р. В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В., Болотов В.В. //Вісник фармації. — 2008. — №1 (53). — С. 76-78.
5. Трошин В.Д. Стress и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. — М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2007. — 784 с.
6. Щербатых Ю.В. Психология стресса. — М.: Изд-во Эксмо, 2006. — 304 с.
7. Finlay-Jones R., Brown G. //Psychol. Med. — 1981. — №11. — P. 803-815.
8. Kelley A.E., Cador M., Stinus L. Exploration and its measurement — a Psychopharmacological perspective. In: Neuromethods (Vol. 13, Psychopharmacology) / Ed. A.Boulton, G.Baker, A.J.Greenshaw. — Clifton: Humana Press, 1989. — P. 95-144.
9. Porsolt R. D., Pinchon M. Le., Jalfre M. //Nature. — 1977. — Vol. 266. — P. 730-732.
10. Porsolt R.D., Lenegre A. Behavioral models of depression //Experimental Approaches to Anxiety and Depression / Ed. J.M.Elliott, D.J.Heal, C.A.Marsden. — New York: John Wiley and Sons, 1992. — P. 73-85.
11. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures. In: Methods in Behavioral Pharmacology. Ed. F. van Haaren. — New York: Elsevier, 1993. — P. 23-51.
12. Stanford S.C. Stress. //Pharmacol. Biochem. Behav. — 1996. — Vol. 54, №1. — P. 211-217.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-91-93.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.12.2008 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ З ПЛОДІВ АРОНІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Д.В.Семенів, О.П.Вікторов*

Івано-Франківський державний медичний університет
ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска” АМН України*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; антигіпертензивна терапія; аронія

Практика довготривалого застосування синтетичних засобів при артеріальній гіпертензії (АГ) свідчить про численні факти їх недостатньої терапевтичної ефективності, зумовленої, насамперед, їхніми побічними ефектами. Особливої актуальності проблема ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії набуває при лікуванні хворих похилого віку. Ефективна реалізація концепції довготривалого лікування АГ у цих хворих може бути здійснена за умови використання рослинних засобів. Одним із альтернативних варіантів такої оптимізації антигіпертензивної терапії є препарати аронії (горобини чорноплідної). У клінічній практиці плоди аронії застосовують при артеріальній гіпертензії I та II стадії. Клінічні спостереження показали, що сік плодів аронії знижує АТ у хворих на гіпертонію I та II стадії та позитивно діє на загальний стан хворих III стадії гіпертонії: скорочує строки лікування. Застосування плодів аронії при лікуванні АГ для зниження АТ пояснюється дією речовин з Р-вітамінною активністю, а комплекс поліцукрів листя аронії підвищує розчинність та всмоктування природних поліфенольних сполук.

Практика довготривалого застосування синтетичних засобів при артеріальній гіпертензії (АГ), незважаючи на їхню виражену антигіпертензивну активність, свідчить про численні факти їх недостатньої терапевтичної ефективності, яка зумовлена, насамперед, їхніми побічними ефектами. Особливої актуальності проблема ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії набуває при лікуванні хворих похилого віку, осіб, схильних до алергічних реакцій або з обтяженим алергічним анамнезом, пацієнтів реабілітаційного періоду. Ефективна реалізація концепції довготривалого лікування на АГ хворих може бути здійснена за умови використання рослинних засобів, які поряд з достатньою антигіпертензивною активністю були б позбавлені шкідливого впливу на

організм людини, тому що вони близькі або навіть ідентичні за своєю хімічною будовою зі структурами людського організму.

Одним із альтернативних варіантів такої оптимізації антигіпертензивної терапії є препарати аронії (горобини чорноплідної). Вони визначаються перш за все великою широтою терапевтичної дії, відсутністю токсичності та алергізуючого впливу на організм. Фітозасоби з аронії поруч з основною антигіпертензивною дією можуть позитивно впливати на функціональний стан численних органів і систем, прямо або опосередковано залучених у реакції артеріального тиску.

За останні 60-70 років в експериментальних та клінічних умовах були вивчені фармакологічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості різних лікарсь-

ких форм аронії з метою вивчення механізмів їх фармакологічної дії, вибору оптимального варіанту лікарської форми, а також розробки режиму їх раціонального застосування при довготривалому лікуванні АГ [2, 4].

Особливу увагу дослідників привертає вплив препаратів плодів аронії на тонус судин.

Вплив соку плодів аронії вивчався на судинах задніх кінцівок жаби, судинах ізольованого вуха зі збереженою центральною іннервацією за Ніколаєвим та нирках кролика [5]. При перфузії розчину соку плодів аронії (1:1000, 1:100) через судини задніх кінцівок жаби була відмічена виражена судинорозширювальна дія, в середньому на 43%. На судинах ізольованого вуха кролика вивчена дія розчину соку плодів аронії у концентраціях 1:10000000, 1:1000000, 1:100000, 1:10000, 1:1000. У всіх наведених розведеннях, крім розчину 1:10000000, спостерігався судинорозширювальний ефект. Більш помітна дія соку виявлялася у розведенні 1:10000.

Д.В.Семенів — канд. мед. наук, доцент, декан фармацевтичного факультету Івано-Франківського державного медичного університету

О.П.Вікторов — доктор мед. наук, професор, завідувач відділу клінічної фармакології з лабораторною функціональною діагностикою ННЦ “Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска” АМН України (м. Київ)

Введення у вену соку плодів аронії кролям у дозі 0,1 мл / кг сприяло слабкому зниженню АТ, тоді як сік аронії в дозі 0,5 мл / кг викликає значне і тривале зниження АТ з одночасним підвищением ритму та зменшенням амплітуди серцевих скорочень. Максимальний артеріальний тиск знизився (в середньому) на 34%, мінімальний — на 40% і продовжувався від 15 до 55 хв. Введення даного препарату в дозі 1 мл / кг викликало ще більш сильне і тривале (2-2,5 год) зниження АТ. При цьому як і від дії соку аронії в дозі 0,5 мл / кг поряд зі зниженням АТ збільшувався ритм (на 70-80%) та зменшувалась амплітуда серцевих скорочень (на 70%). У деяких дослідах після введення цього препарату у такій дозі тварини гинули від різкого зниження АТ, але при цьому помітного впливу на дихання препарат аронії не виявляв [5].

Для з'ясування механізму судинорозширювальної дії препаратору з соку плодів аронії його пропускали крізь судини ізольованого вуха кролика після атропіну, адреналіну або хлористого барію [5]. При пропусканні розчину соку (1:10000) через судини ізольованого вуха кролика після попередньої перфузії крізь них розчину атропіну (1:100000) спостерігалося розширення судин аналогічно до дії соку аронії у концентрації, яка була без попередньої перфузії атропіну. Ці результати свідчать, що судинорозширювальна дія соку плодів аронії при блокаді холінореактивних систем судин ймовірно не пов'язана з холіноміметичною дією препарату.

Звуження тонусу судин вуха кролика при пропусканні розчину адреналіну (1:10000000) було виражено в одинаковому ступені як до, так і після трансфузії розчину соку аронії, що свідчить про відсутність адrenomітичного впливу соку плодів аронії.

Перфузія крізь судини ізольованого вуха кролика розчину хлористого барію (1:500) викликала майже повне звуження їх просвіту. Такий спазм судин, що наставав, можна легко зняти 10-15-

хвилинним пропусканням чистого розчину Рінгера-Локка. У подальшому перфузія суміші розчинів хлористого барію (1:500) та соку плодів аронії (1:10000) викликала значне розширення просвіту судин. Виходячи з цього, автори зробили висновок, що судинорозширювальна дія соку плодів аронії залежить від прямого спазмолітичного впливу БАР аронії на тонус м'язів судинної стінки.

Таким чином, основна судинорозширювальна дія соку аронії зумовлена, мабуть, безпосередньою дією на скорочувальні елементи судинної стінки. Слід підкреслити ту обставину, що гіпотензивна дія соку плодів аронії проявляється при введенні тільки свіжого соку. Через 5-7 місяців після збору плодів аронії судинорозширювальні властивості соку повністю зникають або стають дуже слабкими та короткочасними.

Великий інтерес викликає проблема, чи не є гіпотензивна дія соку плодів аронії результатом його впливу на міжнейронні синапси. З цією метою в гострих дослідах на кішках визначалася дія соку плодів аронії на проведення нервових імпульсів крізь ганглії симпатичної іннервації (на верхньому шийному ганглії) та парасимпатичної іннервації (на гангліях серця). Крім того, вивчалася дія соку плодів аронії на адренореактивні та Н-холінореактивні системи організму. Реакція Н-холінорецепторів на сік плодів аронії вивчалася за чутливості каротидного клубочка до цитітону та після введення досліджуваного соку плодів аронії. Про вплив соку плодів аронії на адренергічні утворення судили за їх чутливістю до адреналіну як до, так і після ін'єкції соку аронії.

Аналіз результатів цих дослідів показав, що гангліоблокуюча дія соку плодів аронії на ганглії симпатичної та парасимпатичної іннервації слабко виражена. Вивчення механізму гіпотензивної дії соку аронії показало, що він не впливає на адренореактивні системи, але має помірну холіноміметичну дію. Однак основний судинорозширювальний вплив со-

ку плодів аронії зумовлений безпосередньою дією на скорочувальні елементи судинної стінки.

Вивчення гіпотензивних властивостей БАР плодів аронії проводилося також на тваринах з експериментальною гіпертонією методом, який дозволяє отримати нейрогенну експериментальну гіпертонію, запропоновану А.Т.Пшоником. Для цього в якості джерела подразнення використовували електричний струм зі зниженим напруженням до 20 Вольт.

У цих дослідах собаки з експериментальною гіпертензією з явищами різкого підвищення максимального, середнього та мінімального АТ отримували свіжий сік плодів аронії в дозі 1 мл / кг. Помітне зниження артеріального тиску спостерігалось через 30 хвилин, а максимальне падіння наступало до кінця першої години після введення соку плодів аронії. За даними осцилографії в період лікування знижувався максимальний, середній та мінімальний АТ. У перші дні лікування зниження кров'яного тиску було короткочасним (2-3 години), але і на 4-й день досліду АТ був нижчим за вихідний рівень, який спостерігали до застосування соку аронії.

Дві інші собаки отримували сік плодів аронії, який зберігався протягом шести місяців. Довгострокове зберігання соку плодів аронії значно знижує його судинорозширювальні властивості.

Аналогічну гіпотензивну дію соку з плодів аронії теж встановили при його тривалому пероральному застосуванні у дозі 1 мг / кг: спостерігалося стійке зниження АТ і нормалізація показників електрокардіограми у собак з експериментальною нейрогуморальною гіпертонією.

У клінічній практиці плоди аронії застосовують при гіпертонічній хворобі I та II стадії. Так, встановлено, що водна витяжка комбінованого фітозасобу з плодів аронії викликає зниження АТ протягом 5-6 годин, достовірно переважаючи ефект плацебо. Після прийому разової і добової доз такої водної витяжки зниження периферійного судинного опору

становило, відповідно, на 25,4% і 25,1% ($p<0,05$) нижче за вихідний рівень [12]. Гіпотензивна активність водної витяжки проявляється переважно зниженням рівня систолічного і, у меншій мірі, діастолічного АТ. Автор [12] вважає, що гіпотензивні властивості та гемодинамічні особливості аронії доцільно використовувати як основу для формування фітокомпозиції (зборів), яким властива переважаюча антигіпертензивна активність.

В інших клінічних спостереженнях [1, 7] хворі приймали натуральний сік чорноплідної горобини: двоє по 20, двоє по 40, двоє по 50 г три рази на день. Один з двох хворих приймав сік за півгодини до їжі, другий через півгодини після неї. Під час лікування у хворих заміряли АТ через 4-7 днів. Малі дози соку протягом одного тижня не давали значного ефекту. Після прийому соку чорноплідної горобини протягом 10-14 днів (три рази на день по 50 г) АТ з 190/100 знишився до 150/80 мм рт. ст. У двох хворих, які застосовували протягом двох місяців до 10 л натурального соку аронії, АТ упав до норми (130/80 мм рт. ст.) і тримався на цьому рівні біля шести місяців після припинення прийому соку. У хворого у віці 57 років після застосування

ним протягом 50 днів біля 8 л чорноплідної горобини (три рази на день по 50 г) АТ знишився до 150/80 і був на цьому рівні приблизно 18 місяців.

У клінічних умовах при прийомі плодів аронії впродовж 3-4 тижнів, соку аронії у дозі 50 г 3 рази на день у 35% хворих з гіпертонічною хворобою АТ нормалізувався [11].

Гіпотензивними властивостями володіє тільки свіжий сік, а сік, який перебродив (рН близько 3,5), гіпотензивну дію втрачає. Лікування соком чи плодами аронії суттєвої різниці не має. Однак у деяких випадках гіпотензивний ефект при застосуванні плодів з'являється раніше, ніж при використанні соку [4].

Клінічні спостереження показали, що сік плодів аронії знижує АТ у хворих на АГ I і II стадії та позитивно діє на загальний стан хворих з III стадією захворювання: скорочує строки лікування, в особливості при збільшенні дози до 200-300 г. Свіжі плоди аронії можна призначати для профілактики Р-вітамінної недостатності, при лікуванні гіпертонічної хвороби I і II ступеня та інших захворювань, які супроводжуються підвищеннем АТ. У початковій стадії гіпертонічної хвороби сік аронії треба застосовувати по 100 г

3 рази на день; курс лікування 10-30 днів.

Наявність у плодів аронії вітамінів Р та С, а також легке засвоєння організмом цукрів та інших корисних речовин аронії є вдалим сполученням, яке вигідно відрізняє плоди та сік чорноплідної горобини як гіпотензивного засобу для лікування гіпертонії від синтетичних засобів. Застосування плодів аронії при лікуванні АГ для зниження АТ автори [3, 8-10] пояснюють дією речовин з Р-вітамінною активністю, а комплекс поліцукрів листя аронії підвищує розчинність та всмоктування природних поліфенольних сполук. Крім того, доведено, що плоди аронії є новим джерелом отримання урсолової кислоти, відомої як кардіологічний та гіпотензивний засіб.

Таким чином, встановлено, що у більшості хворих на АГ чорноплідна горобина знижує АТ до норми і лише в окремих випадках трапляється надмірне зниження АТ, яке носило тимчасовий характер у період прийому соку аронії. Застосування свіжого соку аронії та особливо свіжих плодів аронії у дозі 200-300 г на день, дає швидкий ефект та скорочує терміни лікування АГ. Плоди аронії заслуговують на увагу для створення нових гіпотензивних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барбаш Г.К. Применение черноплодной рябины при лечении гипертонической болезни // Тр. I Всесоюзн. конф. по биол. активным веществам плодов и ягод. — Свердловск, 1961. — С. 155-166.
2. Волосюк В.С. Лечение неврогенной стадии гипертонической болезни соком черноплодной рябины / В кн.: Труды НИИ психиатрии МЗ РСФСР. — М., 1961. — Т. 28. — С. 69-82.
3. Мартынов Е.Г., Супрунов Н.И. //Химия природ. соед. — 1980. — №1. — С. 129.
4. Орешникова В.С. О применении черноплодной рябины для лечения больных гипертонической болезнью // Тр. II Всесоюз. семинара по биол. активным веществам плодов и ягод. — Свердловск, 1964. — С. 225-226.
5. Ревенко В.М. К фармакологии черноплодной рябины: Автoref. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1960. — 13 с.
6. Щуліпенко І.М. Лікарські рослини у лікуванні гіпертонічної хвороби: Автoref. дис. ... докт. мед. наук. — К., 1993. — 32 с.
7. Щуліпенко І.М., Дідківська Л.А., Бін Таліб А.К. //Фітомедицина. Часопис. — 2002. — №3-4. — С. 26-30.
8. Han G.L., Li C.M., Mazza G., Yang X.G. // Wei. Sheng. Yan. Jiu. J. of Hygiene Res. — 2005. — Vol. 34 (5). — P. 581-584.
9. Kowalczyk E., Kopff A., Niedworok J. et al. // Kardio. Pol. — 2002. — Vol. 57, №10. — P. 332-336.

10. Kowalczyk E., Krzesinski P., Fijalkowski P. et al. //J. Pol. Merkur. Lekarsky. — 2005. — Vol. 19, №109. — P. 108-110.
11. Naruszewicz M., Laniewska I., Millo B., Dluzniewski M. //Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 20. — P. 243-245.
12. Shelipenko I.M., Goryushko A.G., Cherman I.S. et al. Influence of conditions of extracting on membranotropic action of extracts from drug planty and ity phytocompositions with hypotensive properties / International organic substances solvent extraction conference (Isecoc-92). — Voronezh, 1992. — P. 140-142.

Адреса для листування: 03151, м. Київ,
вул. Народного ополчення, 5.
Тел. (044) 497-12-83, 497-21-43.
ННЦ “Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска” АМН України

Надійшла до редакції 05.03.2008 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючи речовиною якого є **кеторолак трометамін** (Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код ATC M01A B15)

Хвора С. (60 років) на ревматоїдний поліартрит прийняла препарат, діючи речовиною якого є кеторолак трометамін (перорально одноразово 10 мг). Через 15-20 хвилин після прийому препарату, діючи речовиною якого є кеторолак трометамін, у хворої виникли задишка, відчуття нестачі повітря, з'явилося відчуття свербежу та висипання папульозного характеру, розвинувся набряк обличчя. Препарат, діючи речовиною якого є кеторолак трометамін, було відмінено. Хвору було госпіталізовано до терапевтичного відділення міської лікарні. Реакцію купірували за допомогою преднізолону, натрію тіосульфату, хлористого кальцію, цетрину, тавегілу. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПІНУ НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

O.B.Кудіна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність; гравідопротектор; антиоксидантна дія; ліпін

Метою дослідження було вивчення антиоксидантної дії ліпосомального фосфатидилхоліну — препарата “Ліпін” на моделі тетрахлорметанової плацентарної недостатності. Під дією тетрахлоретану розвивається значне пошкодження біомембрани клітин матково-плацентарного комплексу. Дослідження проводили на 50 вагітних самках безпородних білих щурів. Референс-препаратором слугував препарат “Есенциале® Н”. Вивчення антиоксидантно-прооксидантного статусу проводилось у сироватці крові, тканинах міометрію, плаценти та печінки вагітних щурів. Результати дослідження виявили здатність препарата “Ліпін” інгібувати процеси ПОЛ та підтримувати належний рівень антиоксидантного захисту організму як у сироватці крові, так і у тканинах матково-плацентарного комплексу. На моделі тетрахлорметанової плацентарної недостатності ліпін виявляє мембранопротекторну дію з боку плаценти та печінки, значно знижує рівень печінкових ферментів, що свідчить про його здатність усувати деструктивні процеси як у цілому в організмі вагітних щурів, так і в зазначених органах.

Однією з головних причин перинатальної захворюваності та смертності є фетоплацентарна недостатність (ПН) [2, 11-13, 16]. ПН — клінічний синдром, обумовлений морфологічними та функціональними змінами в плаценті, що ведуть до порушень стану, росту та розвитку плода [3, 7, 13, 14, 18]. Частота ПН коливається від 3-4% до 45%, перинатальна захворюваність досягає 700%, а смертність — 24,2-177,4%. Загальна частота захворюваності новонароджених при ПН досягає 802% [2, 16].

За умов розвитку ПН посилюються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), знижується антиоксидантна активність, що є досить важливою ланкою ушкодження клітинних мембрани плаценти та порушення їх проникності. Зазначені ушкоджуючі фактори запускають патогенетичні механізми, які призводять до гіпоксії плода [6, 10, 20].

Неабияке значення в терапії ПН має нормалізація антиокси-

дантної системи та тканинного метаболізму, що позитивно впливає на транспортну функцію плаценти, а також зменшує можливість реперфузійних ушкоджень у період активного лікування [22].

Сучасним та перспективним напрямком у медицині та фармації є ліпосомальна терапія [19, 21].

В акушерській практиці знайшов застосування ліпосомальний препарат “Ліпін” (ЗАТ “Біолік”). [3, 9]. Ліпін містить 95% яєчного фосфатидилхоліну та 5% фосфатидилетаноламіну. Цей оригінальний препарат розроблений українськими науковцями Інституту фармакології і токсикології АМН України під керівництвом академіка А.В.Стефанова.

Ліпін виявляє широкий спектр терапевтичної дії. Завдяки тому, що ліпін підвищує інтенсивність дифузії кисню з крові в тканини, він чинить антигіпоксичну дію, нормалізує процеси тканинного дихання [3]. Ліпін здатен пригнічувати процеси надмірного перекисного окиснення ліпідів, під-

вищує активність власне антиоксидантних систем самого організму, володіє мембранопротекторним ефектом. Крім того, під впливом ліпіну спостерігається збільшення кількості Т- і В-лімфоцитів [3, 15, 17]. Під впливом препарата відновлюється функціональна активність ендотеліоцитів і, що досить важливо, стимулюється утворення і вивільнення ендотеліального розслаблюючого фактору; ліпін здатен значно покращувати реологічні властивості крові та мікроциркуляцію [3, 15].

Завдяки наявності таких властивостей ліпін знайшов широке застосування у клінічній практиці і активно впроваджується у перинатальну та акушерську практику. Метою нашої роботи було вивчення впливу препаратору на стан антиоксидантної системи вагітних щурів на моделі тетрахлорметанової плацентарної недостатності.

Матеріали та методи

Дослідження проводили відповідно до вимог біоетики на щурах, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ, відповідно до санітарно-гігієнічних умов.

О.В.Кудіна — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

При постановці дослідів використовували вагітних самок експериментальних тварин — безпіородних білих щурів масою 180–280 г. При відборі тварин для експерименту самок із встановленим естральним циклом у фазі еструс підсажували до самців з розрахунком 2 самки на 1 самця. Дату 1-го дня вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у мазках вагітних щурів [1, 8].

Плацентарну недостатність у вагітних самок викликали шляхом введення олійного розчину тетрахлорметану (1:1) на 12, 13, 14, 15-й день вагітності. Ці терміни відповідають періоду органогенезу у щурів. Токсин вводили тваринам у ранкову годину до прийому їжі внутрішньошлунково у дозі 0,4 мл на 100 мг/кг маси щура відповідно до методики Гунського Ю.І. та Позднякова В.С. у нашій модифікації. Для дослідження використовували 5 груп тварин по 10 щурів у групі. Тварини першої групи були інтактним контролем, друга група тварин — група контрольної патології з 12-го по 15-й день вагітності одержувала олійний розчин тетрахлорметану у вищезазначеній дозі. Третя група тварин отримувала препарат порівняння “Есенціале®Н” внутрішньовенно у дозі 30 мг/кг з 11-го до 16-го дня вагітності. Четверта група тварин — досліджуваний препарат “Ліпін” в/в у дозі 100 мг/кг, п'ята група тварин отримувала “Ліпін” у дозі 50 мг/кг з 11-го до 16-го дня вагітності у лікувально-профілактичному режимі.

На 20-й день вагітності під легким ефірним наркозом проводили евтаназію та розтин самок. Для дослідження впливу препаратів на стан показників ПОЛ у вагітних щурів на тлі гострої тетрахлорметанової плацентарної недостатності у тварин брали кров, з якої готували сироватку, проводили забір внутрішніх органів: матки, плаценти, печінки.

Інтенсивність перебігу процесів ПОЛ у гомогенаті матки, плаценти, печінки оцінювали за результатами визначення ТБК-активних продуктів та відновленого

глутатіону. В сироватці крові визначали кількість ТБК-активних продуктів, відновленого глутатіону (ВГ) та АлАТ.

Статистичну обробку проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу та критерію Ньюмена-Кейлса з використанням програми Statistica — 5.0.

Результати та їх обговорення

Під час проведення дослідження не спостерігалось загибелі тварин під впливом токсина. Плоди щурів в усіх дослідних групах були без зовнішніх ушкоджень. Загибелі плодів не спостерігалося.

Тетрахлорметан — ксенобіотик, який широко використовується для створення експериментальної моделі пошкодження біомембрани клітин різних органів. Вплив тетрахлорметану супроводжується вираженим порушенням ферментативної активності мембрани ендоплазматичного ретикулуму, мітохондрій та ушкодженням блоксінтеzuючого апарату гепатоцитів. Експериментальне токсичне ураження печінки та плаценти призводить до стимуляції адаптаційних клітинних реакцій, що виявляється у збільшенні рівня цАМФ і деякому зниженні цГМФ.

У сироватці крові вагітних щурів під впливом олійного розчину тетрахлорметану кількість ТБК-активних продуктів збільшилась на 47,7% у порівнянні з групою інтактних тварин, що є наслідком підвищення рівня процесу ПОЛ в організмі вагітних самок (табл.). У групі тварин, які отримували препарати “Ліпін” та “Есенціале”, рівень ТБК-активних продуктів знижувався у порівнянні з тваринами групи контрольної патології під впливом препарату порівняння “Есенціале” на 33,8%, під впливом ліпіну у дозі 50 мг/кг — на 29,2% та під впливом ліпіну у дозі 100 мг/кг — на 32,3%. Тобто, під впливом препарату “Ліпін” (100 мг/кг) рівень ТБК-активних продуктів досяг рівня інтактного контролю, що свідчить про значне зниження процесів ПОЛ в організмі вагітних щурів.

Рівень відновленого глутатіону, що є показником антиоксидантного статусу організму, у сироватці крові вагітних щурів групи контрольної патології зменшився на 23,6% у порівнянні зі здоровими тваринами (табл.). Препарат порівняння не сприяв підвищенню рівня G-SH, а під впливом ліпіну (50 мг/кг) рівень G-SH збільшився на 21,1%, у дозі 100 мг/кг — на 29,3% (тобто досяг рівня групи здорових тварин). Під впливом ліпіну у дозі 50 мг/кг і 100 мг/кг відбулося значне підвищення рівня G-SH у сироватці крові вагітних щурів, що значно перевищує за цим показником препарат порівняння “Есенціале”.

Біохімічним маркером ушкодження клітин печінки є підвищений рівень АлАТ у сироватці крові. У групі тварин контрольної патології рівень цього ферменту зріс на 55,5%, що свідчить про серйозні деструктивні порушення цього органу-мішені. У групі тварин, які отримували есенціале, цей показник знишився на 25% у порівнянні з тваринами групи контрольної патології. На такий же самий відсоток відбулося зниження рівня АлАТ у групі тварин, які отримували ліпін (50 мг/кг), тобто за цим показником ліпін у дозі 50 мг/кг подібний до препаратору порівняння. А під впливом ліпіну у дозі 100 мг/кг зниження рівня АлАТ відбулося на 30,4%, що на 5,4% вище за препарат порівняння. Оскільки саме печінка зазнає токсичного впливу тетрахлорметану, становило інтерес вивчення стану процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту в цьому органі (табл.). Підвищення рівня ТБК-активних продуктів у тканинах печінки вагітних щурів групи контрольної патології відбулося на 135,8%, що свідчить про значне підвищення рівня ПОЛ. Під впливом препаратору порівняння зниження рівня ТБК-активних продуктів відбулося на 51,4%, ліпіну (50 мг/кг) — на 53,8%, що на 2,4% вище за препарат порівняння. Більший відсоток зниження процесів ПОЛ виявив ліпін у дозі 100 мг/кг — на 56,4%,

Таблиця

Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові, гомогенаті печінки, плаценти та міометрію вагітних щурів, $n=50$

Показник	Контрольна патологія, $n=10$	Інтактні тварини, $n=10$	Есенціале, $n=10$	Ліпін, 100 мг/кг, $n=10$	Ліпін, 50 мг/кг, $n=10$
Зміна показників ПОЛ, АЛАТ у сироватці крові вагітних щурів					
ТБК, мкмоль/л	0,65±0,023*	0,44±0,020	0,43±0,036**	0,44±0,027**	0,46±0,025**
ВГ, мкмоль/л	1,23±0,040*	1,61±0,068	1,21±0,081*	1,59±0,103***/***	1,49±0,055**
АлАТ, мккат/л	0,56±0,014*	0,36±0,021	0,42±0,013**	0,39±0,017**	0,42±0,016**
Зміна показників ПОЛ у гомогенаті печінки вагітних щурів					
ТБК, мкмоль/л	120,00±8,249*	50,90±2,696	58,33±3,861**	52,31±2,152**	55,38±3,911**
ВГ, мкмоль/л	1,96±0,064*	2,46±0,078	2,54±0,115**	2,62±0,084**	2,44±0,105**
Зміна показників ПОЛ у гомогенаті плаценти вагітних щурів					
ТБК, мкмоль/л	75,77±2,638*	42,05±3,139	52,05±4,073**	44,49±2,269**	50,26±3,661**
ВГ, мкмоль/л	1,46±0,113*	2,30±0,142	2,35±0,083**	2,60±0,083**	2,31±0,082**
Зміна показників ПОЛ у тканинах міометрію вагітних щурів					
ТБК, мкмоль/л	61,03±3,561*	44,62±1,993	52,82±3,423	40,77±2,846***/***	42,57±2,89***/***
ВГ, мкмоль/л	1,50±0,077*	2,05±0,060	1,92±0,154**	2,12±0,095**	2,00±0,079**

Примітки (тут та на рис. 1-4):

- 1) * — відхилення, достовірне до інтакту, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення, достовірне до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
- 3) *** — відхилення, достовірне до есенціале, $p \leq 0,05$.

що майже відповідає рівню ТБК-активних продуктів у тканинах печінки вагітних щурів групи інтактного контролю (на 5,0% вище за препарат порівняння). Тоб-

то можна зробити висновок, що усі досліджувані препарати вірогідно знижують рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові вагітних щурів, але все ж таки більша ефективність притаманна ліпіну у дозі 100 мг/кг.

Рівень відновленого глутатіону в тканинах печінки вагітних щурів групи контрольної патології знизився на 20,3%, що свідчить про порушення антиоксидантної системи в цьому органі. Досліджувані препарати значно підвищили рівень відновленого глутатіону в тканинах печінки вагітних щурів. Так, під впливом препарату порівняння рівень G-SH збільшився на 29,6% у порівнянні з контрольною патологією, під впливом ліпіну в дозі 50 мг/кг — на 24,5% та під впливом ліпіну в дозі 100 мг/кг — на 33,7%, що перевищує препарат порівняння за цим показником на 4,1% та під впливом ліпіну в дозі 100 мг/кг — на 9,2%.

За умов розвитку ПН, звичайно, органом-мішеню є плацента (як і тканина печінки належить до органів паренхіматозної струк-

тури) (табл.). Тому вивчення змін антиоксидантного статусу в цій структурі є важливим аспектом нашого дослідження. Під впливом токсину рівень ТБК-активних продуктів у групі тварин контрольної патології підвищився на 80,2% у порівнянні зі здоровими тваринами, що свідчить про значне підвищення рівня ПОЛ у тканинах плаценти. У групах тварин, яких лікували есенціале та ліпіном у дозі 50 мг/кг, рівень ТБК-активних продуктів знизився на 31,3% та 33,7% відповідно (ліпін у дозі 50 мг/кг ефективніший за цим показником за препаратом порівняння на 2,4%). Ще кращі результати виявив ліпін у дозі 100 мг/кг: рівень ТБК-активних продуктів майже досяг цього рівня в інтактних тварин (зменшився на 41,3% у порівнянні з тваринами групи контрольної патології) (рис. 1).

Що ж стосується антиоксидантного статусу в тканинах плаценти вагітних щурів, то він значно знизився в групі тварин контрольної патології у порівнянні з інтактом на 36,5%, що свідчить

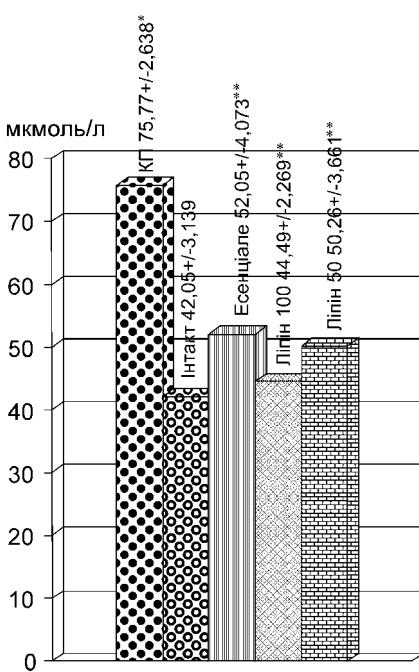


Рис. 1. Зміна показників ТБК-активних продуктів у гомогенаті плаценти вагітних щурів

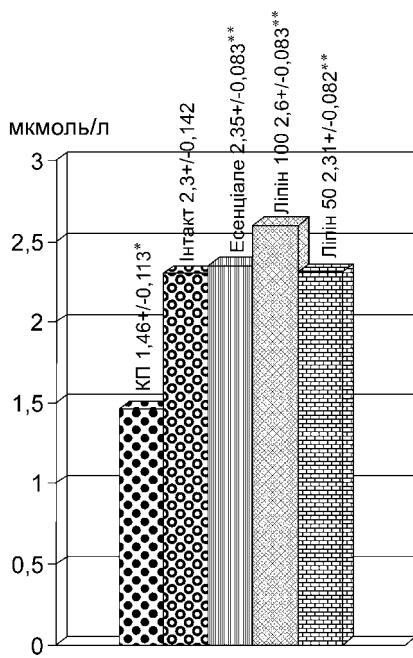


Рис. 2. Зміна показників G-SH у гомогенаті плаценти вагітних щурів

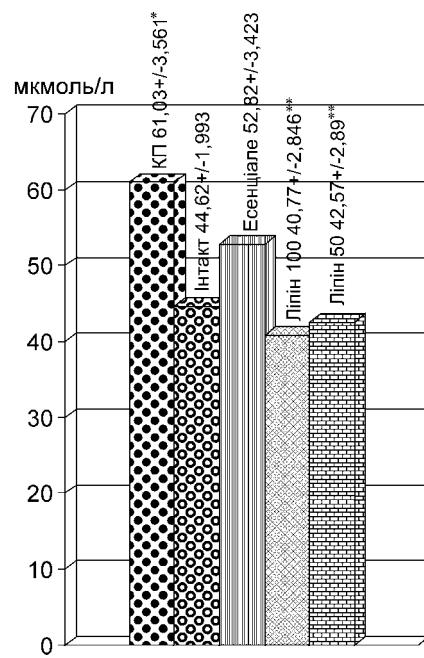


Рис. 3. Зміна показників ТБК-активних продуктів у тканинах міометрію вагітних щурів

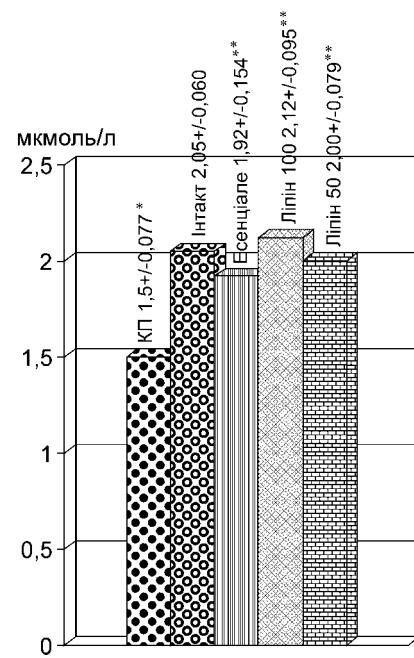


Рис. 4. Зміна показників G-SH у тканинах міометрію вагітних щурів

про значне порушення антиоксидантного статусу в тканинах плаценти вагітних щурів. Під впливом препаратів есенціале та ліпіну в дозі 50 мг/кг антиоксидантний статус у тканинах плаценти зрос на 60, 9% та 58,2% відповідно (майже досяг рівня інтактного контролю). А ось ліпін у дозі 100 мг/кг підвищив рівень ВГ аж на 78,1% у порівнянні з контрольною патологією (дещо на вищій рівні, ніж у групі здорових тварин) (рис. 2).

Вивчення стану ПОЛ у тканинах міометрію було також досить важливим моментом нашого дослідження, оскільки міометрій має спільній кровообіг з тканинами плаценти та є ще одним органомішенню за умов розвитку ПН (табл. 1) і, як свідчать результати нашого дослідження, в ньому відбуваються значні зміни. Рівень ТБК-активних продуктів у тканинах міометрію щурів групи контрольної патології підвищився на 36,8%, що свідчить про посилення перебігу процесів ПОЛ. Під дією ліпіну в дозі 50 мг/кг зниження показника ТБК-активних продуктів відбулося на 30,2%, ще більший відсоток пригнічення процесів ПОЛ спостерігався у групі тварин, які отримували ліпін у

дозі 100 мг/кг — на 33,2% у порівнянні з тваринами групи контрольної патології. Препарат порівняння вірогідним значень при цьому не набув. Вірогідними виявилися результати по відношенню до препарату порівняння у групі тварин, які отримували ліпін, як у дозі 50 мг/кг, так і у дозі 100 мг/кг (зниження ТБК-активних продуктів відбулося ефективніше на 19,4% та 22,8% відповідно у порівнянні з групою тварин, які отримували есенціале). Тобто слід зробити висновок, що за цим показником ліпін виявив значну ефективність та очевидну перевагу по відношенню до препарату порівняння.

Рівень відновленого глутатіону в тканинах міометрію вагітних щурів групи контрольної патології знизився на 26,8% у порівнянні зі здоровими тваринами, що говорить про падіння антиоксидантного захисту в цьому органі. Досліджувані препарати підвищували рівень G-SH у тканинах міометрію: есенціале на 28% у порівнянні з тваринами групи контрольної патології, ліпін (50 мг/кг) — на 33,3% (що вище за препарат порівняння на 5,3%), ліпін (100 мг/кг) — на 41,3% (вище за препарат порівняння на 13,3%).

Слід зробити висновок, що саме в тканинах міометрію ліпосомальний препарат “Ліпін” має значну перевагу як за показниками ТБК-активних продуктів, так і відновленого глутатіону (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Ліпосомальний препарат “Ліпін” виявляє антиоксидантну дію як у дозі 50 мг/кг, так і у дозі 100 мг/кг на моделі тетрахлорметанової плацентарної недостатності у щурів.

2. Препарат “Ліпін” у дозі 100 мг/кг перевищує за антиоксидантною дією препарат порівняння “Есенціале®Н”, а у дозі 50 мг/кг виявляє таку ж саму ефективність.

3. Препарат “Ліпін” здатен інгібувати процеси ПОЛ та підтримувати належний рівень антиоксидантного захисту організму як у сироватці крові, так і у тканинах матково-плацентарного комплексу.

4. На моделі тетрахлорметанової плацентарної недостатності ліпін виявляє мембранопротекторну дію з боку плаценти та печінки, значно знижує рівень печінкових ферментів, що свідчить про його здатність усувати деструктивні процеси як у цілому організмі вагітних щурів, так і в зазначених органах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В.. *Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (Оксидативный стресс и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами)*. — С.Пб.: Изд-во ДЕАН, 2001. — 400 с.
2. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 7-13.
3. Грищенко О.В., Сторчак Г.В., Карпенко В.Г. //Клінічна фармація. — 2003. — Т. 7, №3. — С. 47-50.
4. Грищенко О.В., Сторчак Г.В., Пак С.О., Шевченко О.І. Застосування ліпіну для перинатального дистрес-синдрому новонароджених у вагітних з урогенітальною інфекцією //Внутрішньоутробні (вроджені) інфекції новонароджених: Матер. I конгр. неонатологів України. — Х., 1998. — С. 90-92.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
6. Качалина Т.С., Лебедева Н.В., Ильина Л.Н. //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. — 2007. — Т. 6, №1. — С. 2-4.
7. Клінічні протоколи та нормативи надання допомоги (Акушерство і гінекологія) Нормативне виробничо-практичне видання. — К.: МНіАУ медичної статистики, МВУ “Медінформ”, 2005. — 372 с.
8. Коколина В.Ф., Картелишев А.В., Васильєва О.А. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): Руководство для врачей.— М.: ИД МЕДПРАКТИКА — М, 2006, 224 с.
9. Матвиенко П.В. //Провизор. — 2003. — №5. — С. 44-48.
10. Методичні рекомендації по експериментальному вивченням ембріотоксичної дії лікарських засобів. — К., 2000. — 42 с.
11. Мусаев З.М., Наумчик Б.И., Буданцева А.В. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — М.-Сургут, 2000. — С. 99-102.
12. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей. — С.Пб.: Изд-во “Питер”, 2000. — 224 с.
13. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. //Русс. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №6. — С. 89.
14. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 296 с.
15. Стефанов О.В., Туманов В.А., Горчакова Н.О. та ін. //Ліки. — 2002. — №3-4. — С. 70-72.
16. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. — 2003. — Т. 2, №2. — С. 53-64.
17. Черний В.И., Дацко А.А., Килимниченко О.И. и др. //Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2002. — №1. — С. 65-79.
18. Botasheva T.L., Zamanskaya T.A. //Ultraschall in Med. — 2005. — Vol. 26. — P. 324.
19. Bueno da Costa M.H. Desing of a modern liposome and bee venom formulation for the traditional VIT-venom immunotherapy //International Liposome Society. Annual Meeting. School of Pharmacy, University of London, December 8-11, 2007.
20. Habek D., Habek J.C., Jugovic D., Salihagic A. //Acta Med. Croatica. — 2002. — Vol. 56, №3. — P. 109-118.
21. Park John W. Liposome-based agents: new drug delivery and targeting strategies //International Liposome Society. Annual Meeting. School of Pharmacy, University of London, December 8-11, 2007.
22. Salafia Carolyn M. //Clinical Obstetrics & Gynecology. — 2006. — Vol. 49, №2. — P. 236-256.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова 12, Тел. (057) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.

ЦЕРЕБРО- ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА МОДЕЛІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ У ЩУРІВ

*E.B. Супрун, С.Ю. Штриголь, О.М. Іщенко**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Державний науковий центр Державного науково-дослідного інституту особливо чистих біопрепаратів*

Ключові слова: ІЛ-1; АРІЛ-1; експериментальна церебральна ішемія; кардіопротекторна дія

На моделі білатеральної оклюзії загальних сонних артерій у щурів проведено дослідження церебро- та кардіопротекторної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) у дозах 1-15 мг/кг (у профілактичному режимі введення) в порівнянні з класичним церебропротекторним препаратом пірацетамом. Відзначено дозозалежне зниження летальності тварин з глобальною церебральною ішемією при застосуванні АРІЛ-1. Церебральна ішемія у щурів прогресуюче знишила їх орієнтовно-дослідницьку та рухову активність, при цьому введення 10-15 мг/кг АРІЛ-1 відновило показники поведінкових реакцій практично до початкового рівня. Застосування АРІЛ-1 на 10-13% знижило вираженість набряку головного мозку у щурів після церебральної ішемії. У 80% контрольних тварин на 5-й хвилині церебральної ішемії розвивались ЕКГ-ознаки цереброкардіального синдрому, який вірогідно блокувався введенням АРІЛ-1 з нормалізацією систолічного показника та зниженням тахікардії.

Актуальність судинної патології мозку та серця пояснюється їх широким розповсюдженням, значною частиною у структурі захворюваності та летальності населення, тимчасової непрацездатності та інвалідності. Щорічно інсульт та інфаркт міокарда трапляється у більше 20 млн людей, при цьому інсульт “молодша” зі зсувом максимального розповсюдження у працездатні вікові категорії хворих. Рання летальність після інфаркту та інсульту сягає 35%, а протягом першого року — 50% [15]. Необхідна своєчасна та ефективна профілактика та лікування судинних захворювань [1, 9, 12].

Переважають ішемічні ураження головного мозку, що потребують раннього початку лікування. Основна мішень цереброваскуляр-

ної та нейропротекторної терапії — зона ішемічної напівтіні [1, 3], але корекція тільки гемостатичних та реологічних порушень при ішемічному інсульті (ІшІ) недостатньо ефективна.

Енергетичний дефіцит в ішемізованому мозку ініціє глітамат-кальцієвий каскад з надлишковим вивільненням збуджуючих амінокислот та надмірним внутрішньоклітинним накопиченням іонів Ca^{2+} , що спричиняє загибель нейрону. До патогенезу ІшІ залучені імунні механізми — локальна запальна реакція, аутоімунна агресія, апоптоз, які тісно взаємопов’язані з гемокоагуляційними та реологічними зсувами в крові [2, 10, 13].

Імунокомпетентним компартментом у центральній нервовій системі є мікроглія, що бере участь у реакціях на ішемію. При експери-

ментальній ішемії мікログлія продукує токсичні для мозку прозапальні та протективні протизапальні цитокіні [5, 6]. В умовах ІшІ підвищується продукція інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), що збільшує набряк мозку, розмір інфарктної зони, кількість нейтрофілів, які адгезовані до ендотелію та інфільтрують ділянку ішемії. Це індукує та підтримує запалення в осередку ішемії, веде до віддаленої загибелі нейронів, змін мікроциркуляції та гематоенцефалічного бар’єра. Експресія ІЛ-1 викликає синтез антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), що сприяє виживанню нейронів і зменшує постішемічне рубцювання [5, 9, 10, 13]. АРІЛ-1 конкурентно зв’язується з рецепторами ІЛ-1 мембраничного типу I та запобігає взаємодії рецептора ІЛ-1 з його акцепторним білком, що блокує проведення сигналу від ІЛ-1 усередину клітини [6].

Гостра стадія ІшІ супроводжується функціональними порушеннями серцево-судинної системи, які зумовлюють високу ймовірність виникнення патологічних

Е.В. Супрун — канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та фітотерапії Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.М. Іщенко — канд. біол. наук, завідувач лабораторії біохімії білка Державного наукового центру Державного науково-дослідного інституту особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург)

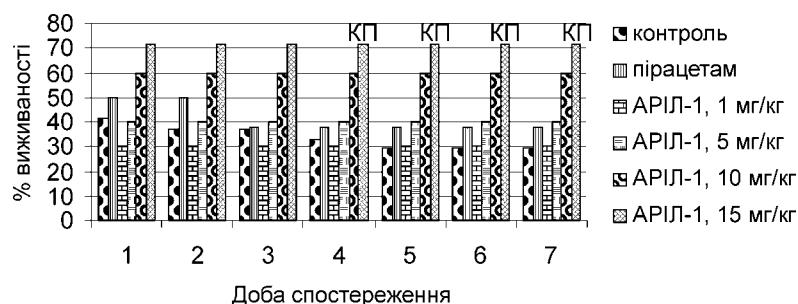


Рис. 1. Виживаність щурів з церебральною ішемією

Примітки (для рис. 1-9):

- 1) * — відхилення вірогідні порівняно з початковим рівнем, $p < 0,05$;
- 2) К — відхилення вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;
- 3) П — відхилення вірогідні порівняно з групою пірацетаму, $p < 0,05$.

змін у серці [4, 6]. Відзначаються зміни адренергічного апарату та підсилення пероксидного окиснення ліпідів мембрани кардіоміоцитів, неврогенні зміни сегменту ST — цереброкардіальний синдром (ЦКС), що погіршує перебіг постінсультного періоду [5, 6]. Ступінь гіоперфузії головного мозку корелює з кардіальними порушеннями [14]. Цитокіні $\text{IL-1}\beta$ та API-1 впливають на міокард при гострій церебральній ішемії через ендотеліальні клітини та кардіоміоцити. $\text{IL-1}\beta$ та $\text{FN}\text{P-}\alpha$ синергічно знижують скоротливість міокарда *in vivo* в інтактних тварин, *in vitro* в культурі кардіоміоцитів та індукують їх апоптоз. $\text{IL-1}\beta$ пригнічує вольтаж-залежний кальцієвий потенціал у кардіоміоцитах шлуночків у щурів, інгібує транскрипцію генів, залучених у функціонування вольтаж-залежних кальцієвих каналів. Крім того, $\text{IL-1}\beta$ знижує експресію гена фосоламбанду — регулятора скоротливості кардіоміоцитів [5].

З урахуванням широкої розповсюдженості сполучених ура-

женъ судин мозку та серця, значних проявів серцевої недостатності при ІшІ, їх патогенетичного взаємозв'язку через "цитокіновий" каскад (надмірна продукція IL-1 та недостатня API-1) метою роботи є з'ясування можливої церебро- та кардіопротекторної дії API-1 при експериментальній гострій ішемії у щурів. Препаратором порівняння обрано пірацетам — класичний церебропротектор, який широко використовують для лікування ІшІ.

Матеріали та методи

API-1 отримано в Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП шляхом генної трансформації бактерій *E.coli*. Досліди виконано на 69 білих щурах масою 150-200 г, що були розподілені на 6 груп. 1 група — контрольна патологія (тварини з ішемією головного мозку без лікування). Щурам 2, 3, 4 та 5 груп профілактично вводили API-1 внутрішньом'язово в дозах 1, 5, 10 та 15 мг/кг (дворазово протягом 3 днів, останній раз за 1 год до церебральної ішемії). Препарат по-

рівняння пірацетам вводили тваринам 6 групи в тому ж режимі в дозі 200 мг/кг, що достатньо для прояву церебропротекторної дії [8]. Гостру ішемію головного мозку у щурів відтворювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії. Реєстрували ЕКГ у стандартних відведеннях після препарування сонних артерій (до ішемії) та на 5-й хв їхньої оклюзії (після ішемії). Церебропротекторну дію оцінювали за виживаністю щурів протягом тижня, поведінковими реакціями в тесті "відкрите поле" (до операції та протягом 5 діб після неї) та масою мозку тварин. Кардіопротекторний ефект верифікували за запобіганням розвитку ЕКГ-проявів ЦКС.

Для статистичного аналізу використовували кутове перетворення Фішера, критерії t Стьюдента та U-параметр Вілкоксона-Мана-Уйтні.

Результати та їх обговорення

Загибель тварин контрольної групи при церебральній ішемії збільшилась з 1-ої (50,3%) до 5-ої (70,8%) доби спостереження (рис. 1).

У всіх групах щурів, які отримували API-1, загибель тварин відзначена тільки протягом 1-ої доби, дозозалежно зменшуючись з 70% до 38,6%. До кінця тижня спостереження показник виживаності щурів у цих групах залишився на рівні 1-ої доби, відповідно 30%, 40%, 60% і 71,4%, що було вірогідно відносно показників контрольної групи (з 4-ої доби).

У групі щурів, що отримували пірацетам, летальність з 50% на 1-у та 2-у доби спостереження збільшилась до 62% на 3-ю та в подальшому. Церебропротекторна активність пірацетаму склада 38%, що невірогідно відносно контролю, та виявлена значно менше в порівнянні з API-1 у дозі 10-15 мг/кг.

Церебральна ішемія веде до прогресуючого зниження орієнтовно-дослідницької та рухової активності тварин. У контрольній

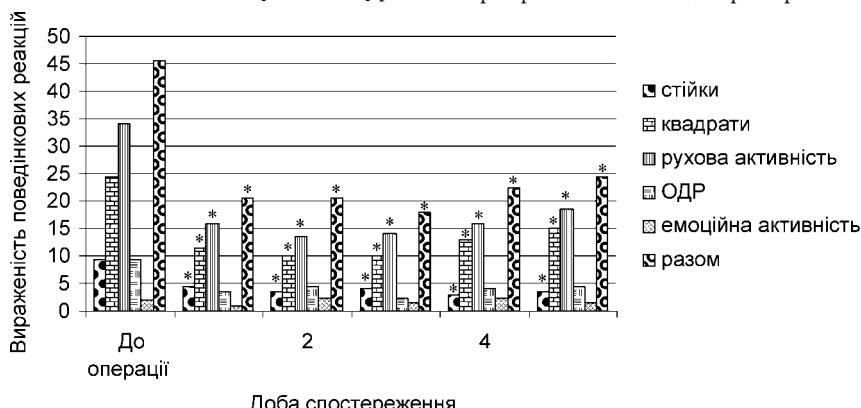


Рис. 2. Поведінкові реакції щурів з церебральною ішемією (контроль)

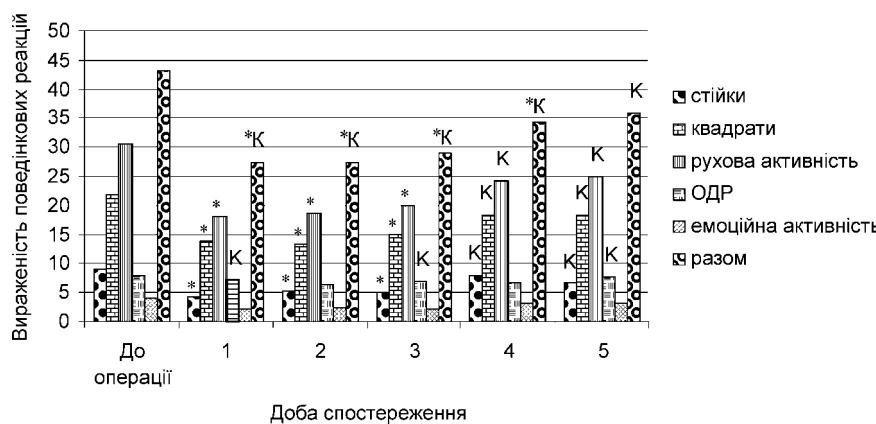


Рис. 3. Поведінкові реакції щурів з церебральною ішемією (пірацетам)

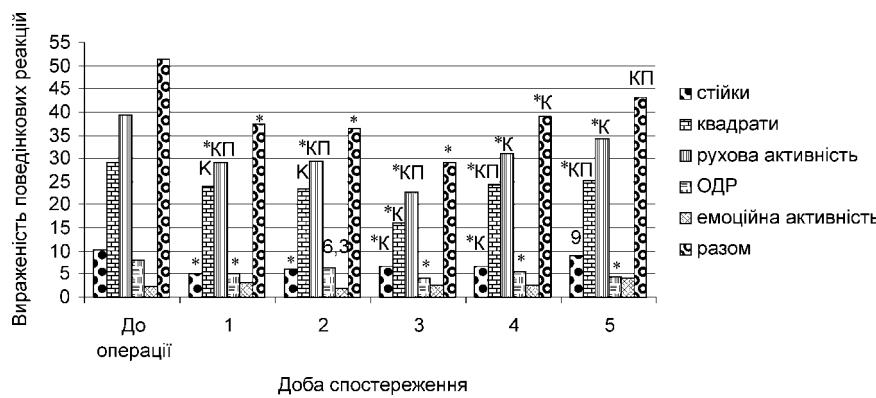


Рис. 4. Поведінкові реакції щурів з церебральною ішемією (APIЛ-1 1 мг/кг)



Рис. 5. Поведінкові реакції щурів з церебральною ішемією (APIЛ-1 5 мг/кг)

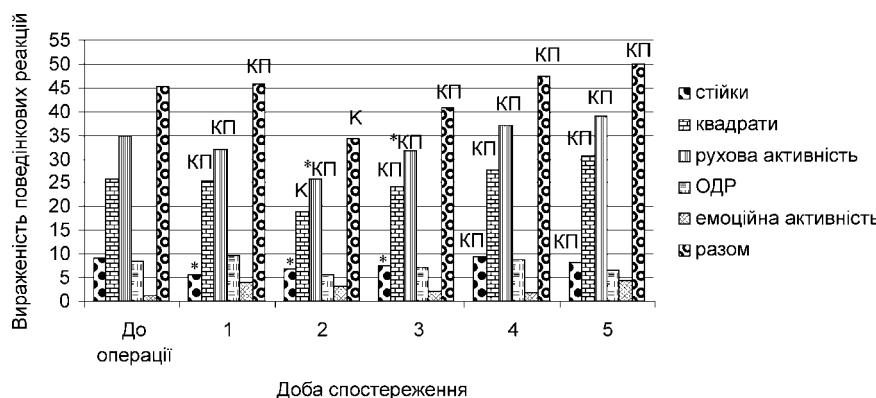


Рис. 6. Поведінкові реакції щурів з церебральною ішемією (APIЛ-1 10 мг/кг)

групі це проявилося різким рівномірним зменшенням кількості стійок, перетнутих квадратів та досліджених отворів на рівні 41-49% від початкового значення (рис. 2). У групі тварин, які отримували пірацетам, зміни поведінкових реакцій після операції менш виразні — показники рухової активності знизились на 31% від початкового рівня, дослідження отворів — на 14%, що вірогідно вище за показники контрольної групи (рис. 3). Зміни показників спонтанної рухової активності усіх груп тварин, які отримували APIЛ-1, відносно початкових значень виражені найменше (рис. 4-7). Після церебральної ішемії кількість горизонтальних рухів у залежності від дози APIЛ-1 зменшилась з 22% (1 мг/кг) до 2% (15 мг/кг), вертикальний компонент відповідно знизився з 35% до 4%. Кількість досліджених отворів у групах тварин, які отримували APIЛ-1, у порівнянні з початковим рівнем знизилась з 36% (1 мг/кг) до 6% (15 мг/кг). У цілому поведінкові реакції тварин, які отримували APIЛ-1 у дозі 15 мг/кг, на 4-5 добу після моделювання ішемії практично повернулись до початкових показників, що підтверджує церебро-протекторну дію APIЛ-1 у щурів.

Показником тяжкості стану при церебральній ішемії є масовий коефіцієнт мозку. В порівнянні з інтактними тваринами у групі контролю він збільшився на 18% (рис. 8), що відбуває вираженість набряку головного мозку при ІшІ.

Пірацетам статистично невірогідно сприяв зниженню маси мозку щурів у порівнянні з контролем на 5%. У щурів з церебральною ішемією застосування APIЛ-1 у дозі 10-15 мг/кг інгібувало екстравазацію рідини, що підтвержується зниженням маси мозку порівняно з контролем на 10-13%.

Центральні порушення вегетативної регуляції при церебральній ішемії обумовлюють розвиток ЦКС. Зміни ЕКГ у контрольній групі тварин у гострому періоді церебральної ішемії характеризуються порушеннями фази реполяризації шлуночків з патологіч-



Рис. 7. Поведінкові реакції щурів з церебральною ішемією (АРІЛ-1 15 мг/кг)

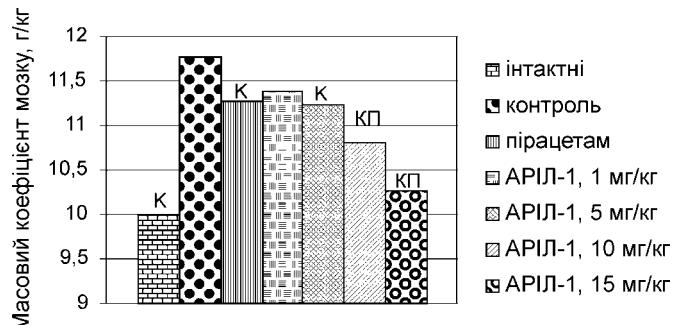


Рис. 8. Маса мозку щурів з церебральною ішемією

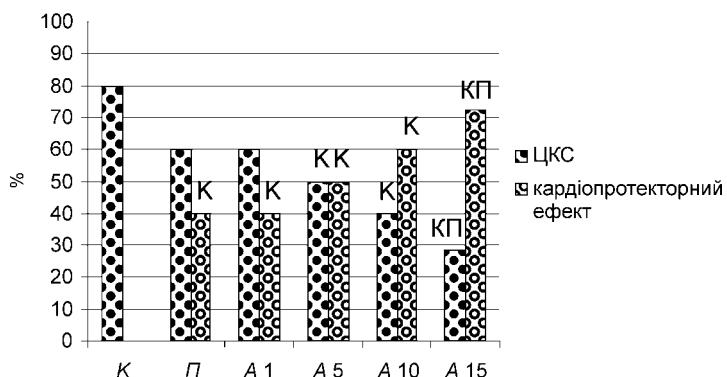


Рис. 9. Частота ЦКС у щурів з церебральною ішемією та кардіопротекторний ефект АРІЛ-1 та пірацетаму. K — контроль, P — пірацетам, A — АРІЛ-1 відповідно у дозах 1; 5; 10; 15 мг/кг

ним підійманням сегменту ST над ізолінією, що аналогічно монофазній елевації сегменту ST у гострій стадії ураження міокарда. Ці ЕКГ-ознаки ЦКС розвивались на 5-й хвилині у 80% тварин (рис. 9). При цьому відзначено вірогідне збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) як результат активації симпатоадреналової системи в умовах церебральної ішемії. Показником дистрофічних змін міокарда шлуноч-

ків є вірогідне зростання систолічного показника (СП), що відбиває зниження скоротливості.

Уведення тваринам АРІЛ-1 перед гострою церебральною ішемією спричинило захисну дію на міокард, що підтверджується даними ЕКГ. Дози АРІЛ-1 5-15 мг / кг знижують тахікардію, нормалізують СП. Частота ЕКГ-ознак ЦКС зменшилась відповідно до доз АРІЛ-1 у 60%, 50%, 40% та 28,6% тварин. Кардіопротекторна активність

АРІЛ-1 більш виражена в дозі 10-15 мг/кг і складає 60 і 71,4% відповідно. У групі щурів, які отримували АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг, відзначено вірогідну відсутність впливу на ЧСС, при цьому СП вірогідно відрізнявся від показників контрольних тварин як до ішемії, так і після неї.

Пірацетам у дозі 200 мг / кг виявив кардіопротекторну дію на рівні АРІЛ-1 і дозі 1 мг / кг (60%), проте при збільшенні дози до 10-15 мг / кг за вираженістю ефекту АРІЛ-1 вірогідно перевищує пірацетам.

Ступінь неврологічних та цереброкардіальних уражень при церебральній ішемії залежить від балансу рівнів ІЛ-1 та АРІЛ-1. В умовах експериментальної ішемії головного мозку гіперпродукція прозапального ІЛ-1 спричиняла збільшення набряку тканини мозку, зниження рухової активності тварин та їх загибель. Разом з цим спостерігались ознаки ЦКС з розвитком серцевої недостатності на фоні збільшення ЧСС. АРІЛ-1 дозозалежно знижує вираженість ушкоджуючої дії ІЛ-1 при ішемії мозку та вірогідно збільшує виживаність тварин, зменшує набряк головного мозку, покращує показники рухової та орієнтовності, блокує розвиток ЦКС (за даними ЕКГ на 5-й хвилини церебральної ішемії).

Отримані дані відкривають нові перспективи для оптимізації ефективної терапії ІшІ та ЦКС.

ВИСНОВКИ

1. Виживаність щурів з церебральною ішемією дозозалежно збільшилась при профілактичному введенні АРІЛ-1.
 2. Поведінкові реакції щурів після гострого періоду церебральної ішемії відновилися практично до початкових показників при введенні АРІЛ-1 у дозі 10-15 мг / кг.
 3. Вираженість набряку головного мозку щурів при церебральній ішемії знизилась при застосуванні АРІЛ-1 у дозі 5-15 мг / кг.
 4. Введення АРІЛ-1 щурам перед моделюванням церебральної ішемії захистило міокард від розвитку ЦКС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виничук С.М., Черенько Т.М. *Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения.* — К., 2003. — 120 с.
2. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. //Неврол. журн. — 2005. — Т. 10, №1. — С. 19-21.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Долгов А.М. //Вестник интенсивной терапии. — 1995. — №2. — С. 15-18.
5. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. //Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, №1. — С. 27-30.
6. Симбирцев А.С. //Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22.
7. Скворцова В.И. //Качество жизни. Медицина. — 2004. — №4. — С. 10-12.
8. Штыриголь С.Ю. *Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография.* — Х.: Ависма-ВЛТ, 2007. — 360 с.
9. Arend W.P. //Cytokine Growth Factor Rev. — 2002. — Vol. 13, №4-5. — P. 323-340.
10. Bartko D., Ducat A., Janco S. et al. //Vnitr Lec. — 1996. — Vol. 42. — P. 482-489.
11. Christadoss P., Goluszko E. *Myasthenia Gravis.* — Humana press, NJ, 2002. — P. 373-385.
12. Down J.D., White-Schaf M.E. //Stem Cells. — 2003. — Vol. 21, №1. — P. 21-32.
13. Ferrarese C., Mscarucci P., Zoai C et al. //J. Cerebr. Blood Flow Metab. — 1999. — Vol. 19, №9. — P. 1004-1009.
14. Tokgozoglu S.L., Batur M.K., Topcuoglu M.A. et al. //Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 1307-1311.
15. Vemmos K.N., Bots M.L., Tsibouris P.K. et al. //J. Neurosurg. Psychiatry. — 2000. — Vol. 69, №5. — P. 595-600.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 706-30-63.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.11.2007 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗБОРУ “ФІТОГЛЮНОР”

O.Ю.Кошова, Л.В.Яковлєва, Г.С.Болоховець, В.С.Кисличенко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гіперглікемія; метаболізм глюкози; антидіабетичний збір “Фітоглюнор”

Метою роботи стало дослідження потенційних гіпоглікемічних властивостей нового рослинного збору “Фітоглюнор” у порівнянні з офіцинальним антидіабетичним збором “Арфазетин”. Гіпоглікемічну активність нового збору вивчали на щурах за допомогою внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози. Встановлено, що внутрішньошилункове введення збору “Фітоглюнор” сприяє більш швидкій утилізації глюкози у порівнянні з ін tactими тваринами. Визначена ефективна доза збору “Фітоглюнор”, яка складає 18 мл/кг. Уведення нової фітокомпозиції щурам з абсолютною інсульновою недостатністю, викликаючи алоксаном, супроводжувалося нормалізацією вуглеводного обміну тварин, що проявилося суттєвим зниженням рівня базальної глюкози. Отримані дані свідчать про доцільність подальших експериментальних досліджень збору з метою створення антидіабетичного препарату.

Цукровий діабет (ЦД) є важливу медико-соціальною проблемою у всьому світі, що обумовлено епідеміологічним характером його розповсюдженості та високим рівнем летальності хворих. Враховуючи те, що ЦД є поліфункціональною патологією зі складним патогенезом, а хворі протягом усього життя змушені приймати багато ліків, які нерідко проявляють побічну дію (зокрема нефро- та гепатотоксичність), у комплексі з антидіабетичними пероральними засобами патогенетично обґрунтовано застосування фітотерапії. Достатньо низька токсичність більшості з них дозволяє призначати їх тривалими курсами [8], а багатогранна фармакодинаміка, яку забезпечує широкий спектр біологічно активних речовин цих рослин, може стати корисним доповненням фармакотерапії ЦД та у деяких випадках сприяти зменшенню дози гіпоглікемічних препаратів [8, 11]. Вважають, що найбільш ефективно дія рослин реалізується при застосуванні їх у зборах [8], що дозволяє досягнути максимальної виразності основних терапевтич-

них ефектів та доповнити їх іншими видами фармакологічних властивостей і, таким чином, одночасно впливати на практично всі ланки патогенезу захворювання [4]. Крім того, важливим фактором є доступність та відносна дешевизна фітопрепаратів, особливо у порівнянні з закордонними засобами. Але український ринок фітозасобів на основі лікарської рослинної сировини досить обмежений. Вищепередне стало обґрунтуванням для розробки нового фітозасобу антидіабетичної дії — збору “Фітоглюнор”, склад якого наведено у табл. 1.

Склад основних біологічно активних речовин (БАР), що містяться у рослинах запропонованої фітокомпозиції, вивчали за допомогою якісних реакцій та хроматографічних методів аналізу, у результаті якого встановлено кількісний вміст таких груп БАР як полісахариди, поліфенольні сполуки, аскорбінова кислота, органічні кислоти, гідроксикоричні кислоти, інулін (табл. 2) [2]. Крім означених, у складі збору містяться також флавоноїди, конденсовані дубильні речовини, арбутин.

Технологія отримання збору складалася з подрібнення, просіювання лікарської рослинної сировини, змішування, пакування та маркування готової продукції. З метою забезпечення рівномірності змішування компонентів збору та в подальшому максимально-го виходу діючих речовин у водну витяжку нами був встановлений оптимальний ступінь подрібнення для кожного виду лікарської сировини, яка входить до складу збору. Так, для листків він становить 4-5 мм; для коріння — 2,5 мм; для плодів та насіння — 0,3 мм; для трави — 3-4 мм. Для вивчення стабільності збору його зберігали у картонних пачках протягом 6 місяців при t° 18-20°C. Контроль якості, який проводили за наступними характеристиками: зовнішній вигляд, колір, запах, волого, вихід екстрактивних речовин, реакції тотожності та кількісний вміст діючих речовин компонентів збору, показав, що досліджувані зразки збору протягом терміну зберігання не змінювали органолептичних показників. Вихід екстрактивних речовин становив близько 19%.

Таким чином, нами було запропоновано оптимальну технологію та розроблено технологічну інструкцію на одержання збору,

Таблиця 1

Склад нового збору “Фітоглюнор”

Назва рослини	Фармакологічний ефект
Плоди розторопші плямистої	Гепатопротекторна, жовчогінна, протизапальна, гіполіпідемічна, цукрознижуюча дія
Трава споришу	Діуретична, протизапальна, протигемороїдальна, антимікробна, уратурічна дія
Кукурудзяні рильця	Гемостатична, діуретична, жовчогінна, гіполіпідемічна дія
Коріння цикорію	Жовчогінна, активізує обмін речовин, гіпоглікемічна, тиреостатична дія
Насіння льону	Обволікаюча, протизапальна, гіполіпідемічна дія
Лист бруслиці	Діуретична, антимікробна, цукрознижуюча дія

склад якого захищено патентом України [3, 6].

Метою даної роботи стало дослідження потенційних гіпоглікемічних властивостей нового збору “Фітоглюнор” у порівнянні з офіцинальним антидіабетичним збором “Арфазетин”.

Матеріали та методи

Дослідження потенційних гіпоглікемічних властивостей збору “Фітоглюнор” проводили на шурах масою 180-200 г у два етапи. На першому етапі антигіперглікемічну дію збору оцінювали на нормоглікемічних шурах під час проведення внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВОТТГ), глюкоза, 3 г/кг маси тіла) [7] за зниженням сумарної глікемії, яку розраховували шляхом підсумку значень концентрації глюкози за всіма часовими точками досліду (до введення навантаження та через 15, 45 і 60 хвилин після нього) [7]. Збір “Фітоглюнор” та препарат порівняння збір “Арфазетин” виробництва ЗАО “Ліктраві” (Жито-

мир) вводили щурам за 1 годину до проведення ВОТТГ у вигляді відварів (1:10 та 1:40 відповідно). Досліджували ряд доз 6, 12 і 18 мл/кг.

На другому етапі вивчали антигіперглікемічні властивості збору “Фітоглюнор” на моделі гострої інсульніової недостатності (ГІН) у шурів, яку викликали одноразовою підшкірною ін’екцією розчину алоксану у дозі 150 мг/кг [7]. Введення збору в дозі 18 мл/кг починали через три дні після індукції ГІН на тлі розвитку стійкої гіперглікемії. У дослід відбирали тварин з базальною глікемією більше 12 ммоль/л. Глікемію як базальну у крові діабетичних тварин, так і за умови ВОТТГ визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози “Ексан-Г”. Зразки крові для аналізу збирили з хвостової вени шурів.

Дослідження проводили відповідно до “Загальних етических принципів експериментів на тваринах”, що відповідають положенням “Європейської конвенції про захист

Таблиця 2

Результати визначення основних груп біологічно активних речовин цукрознижуючого збору “Фітоглюнор”

Біологічно активні речовини	Вміст, %
Полісахариди	6,33±0,08
Поліфенольні сполуки	2,62±0,06
Аскорбінова кислота	0,11
Органічні кислоти	4,17±0,05
Гідроксикоричні кислоти	1,97±0,04
Інулін	44,0±0,12

хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) [5]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програми “Statistica, v.6,0”.

Результати та їх обговорення

На першому етапі визначали гіпоглікемічні властивості збору в умовах навантажувального тесту, який відображає рівновагу між інтенсивністю надходження глюкози в позаклітинну рідину та її утилізацією. У результаті введення екзогенної глюкози у крові тварин контрольної групи спостерігали достовірне підвищення рівня глюкози, яке досягало свого максимуму на 15-й хвилині тесту (табл. 3). Попереднє введення збору “Фітоглюнор” у дозах 12 та 18 мл/кг викликало достовірне зниження рівня глюкози на 15-й хвилині тесту. Найбільший гіпоглікемічний ефект досліджуваний об’єкт проявляв у дозі 18 мл/кг, в якій він достовірно перевищував ефективність препарату порівняння збору “Арфазетин” в аналогічній дозі (рис. 1). Активність фітоглюнору склала 48%, арфазетину — 32%. Зниження сумарної глікемії, яка відображає загальне зниження рівня глюкози, під дією фітоглюнору в цій дозі також було більш вираженим і дорівнювало 27 %. Зниження аналогічного показника на тлі введення арфазетину склало лише 15% (табл. 1). У дозі 6 мл/кг збір “Фітоглюнор” гіпоглікемічної дії не проявив. Отже, на підставі отриманих даних та даних літератури можна стверджувати, що гіпоглікемічна дія збору “Фітоглюнор” за умови ВОТТГ реалізується шляхом прискорення утилізації глюкози можливо через стимуляцію секреції інсуліну та активацію викиду гормонів ШКТ, які також беруть безпосередню участь у регуляції глюкозного гомеостазу [9]. Адже з літературних джерел відомо про спроможність деяких рослин стимулювати секрецію інсуліну (женьшень,

Таблиця 3

Дослідження гіпоглікемічної дії збору “Фітоглюнор” на щурах з нормальним вуглеводним гомеостазом в умовах внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (n=7)

Групи тварин	Рівень глюкози, ммоль/л				
	виходні дані	15 хв	45 хв	60 хв	Σ, ммоль/л
1 серія					
Контрольна група (глюкоза, 3 г/кг)	3,21±0,19	8,15±0,80	3,95±0,39	3,91±0,27	19,2±1,32
Глюкоза + збір “Фітоглюнор”, 6 мл/кг	3,35±0,20	7,20±0,60	3,92±0,34	3,42±0,18	17,88±0,86*
2 серія					
Контрольна група (глюкоза, 3 г/кг)	3,24±0,24	9,55±0,31	4,75±0,47	2,98±0,11	20,51±1,00
Глюкоза + збір “Фітоглюнор”, 12 мл/кг	3,64±0,30	6,34±0,56*	4,21±0,55	3,02±0,28	17,21±1,05*
Глюкоза + збір “Арфазетин”, 12 мл/кг	3,65±0,31	6,94±0,45*	5,15±0,56	3,25±0,48	19,01±0,54*
3 серія					
Контрольна група (глюкоза, 3 г/кг)	3,04±0,25	10,21±0,55	4,42±0,35	2,62±0,21	20,63±0,77
Глюкоза + збір “Фітоглюнор”, 18 мл/кг	3,29±0,34	5,32±0,72**	3,90±0,40	3,23±0,35	15,03±1,18*
Глюкоза + збір “Арфазетин”, 18 мл/кг	3,41±0,25	6,96±0,64*	4,98±0,58	2,67±0,52	17,6±1,11*

Примітки:

1) * — відмінності достовірні щодо значень контрольної групи тварин (глюкоза, 3 г/кг), $p \leq 0,05$;

2) ** — тенденція відмінностей щодо значень препарату порівняння, $p \leq 0,01$;

3) n — кількість тварин у кожній групі.

елеутерокок) [4], що відносно рослин нашого збору потребує додаткових досліджень. Крім того, амінокислоти здатні стимулювати викид гормонів ШКТ і тим самим додатково посилювати утилізацію глюкози [14].

Наступним етапом роботи стало дослідження гіпоглікемічних властивостей фітоглюнору на щу-

рах з алоксановим діабетом. При введені розчину алоксану пошкоджується більша частина β -клітин підшлункової залози тварин, що викликає стійку гіперглікемію [13]. Збір “Фітоглюнор” виявив нестабільну гіпоглікемічну дію (рис. 2). Так, до 15-ї доби експерименту значення глікемії у цій групі достовірно не відрізнялися

від значень тварин з групи контрольної патології, що пояснюється недостатністю прямих гіпоглікемічних властивостей досліджуваного об’єкту на початковій стадії лікування для подолання гіперглікемії. Але, починаючи з 18 доби досліду у цій групі тварин реєстрували достовірне зниження рівня глюкози у діапазоні 32,5-45% (рис. 2). Опираючись на відомі дані літератури про багатокомпонентність та комплексність гіпоглікемічної дії лікарських рослин, можна припустити, що, по-перше, поліфеноли та флавоноїди, які містяться у зборі, поліпшують мікроциркуляцію тканин за рахунок мембрanoстабілізуючої та антиоксидантної дії, покращуючи тим самим метаболізм інсулінозалежних процесів [2, 4, 9, 11, 12]. Амінокислоти і комплекс мікро- і макроелементів підсилюють активність основних діючих речовин, сприяють нормалізації обмінних процесів і підвищують відбудовні можливості підшлункової залози [1]. По-друге, дослідженнями С.М.Кит і співавт. доведені регенеруючі властивості насіння льону посівного щодо клітин острівців інсулярного апарату та спроможності відновлювати

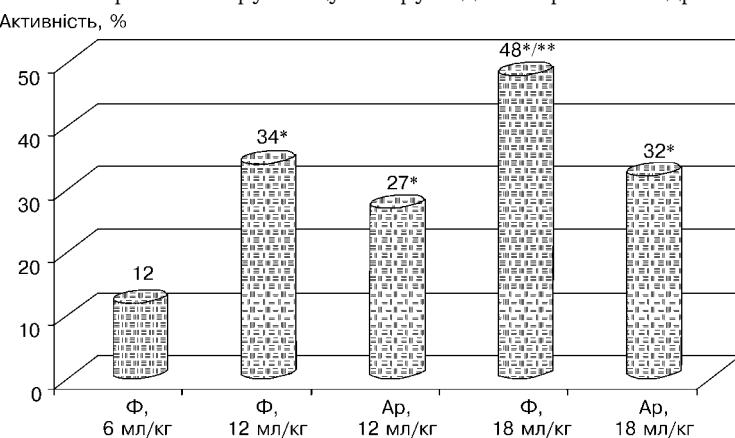


Рис. 1. Гіпоглікемічна активність збору “Фітоглюнор” на 15-й хвилині ВОТГ на порівнянні зі збором “Арфазетин” (n=7)

Примітки:

1) * — відмінності достовірні щодо значень контрольної групи тварин (глюкоза, 3 г/кг), $p \leq 0,05$;

2) ** — тенденція відмінностей щодо значень групи тварин, яким вводили збір “Арфазетин” у дозі 18 мл/кг, $p \leq 0,1$;

3) Ф — збір “Фітоглюнор”;

4) Ар — збір “Арфазетин”;

5) n — кількість тварин у кожній групі.

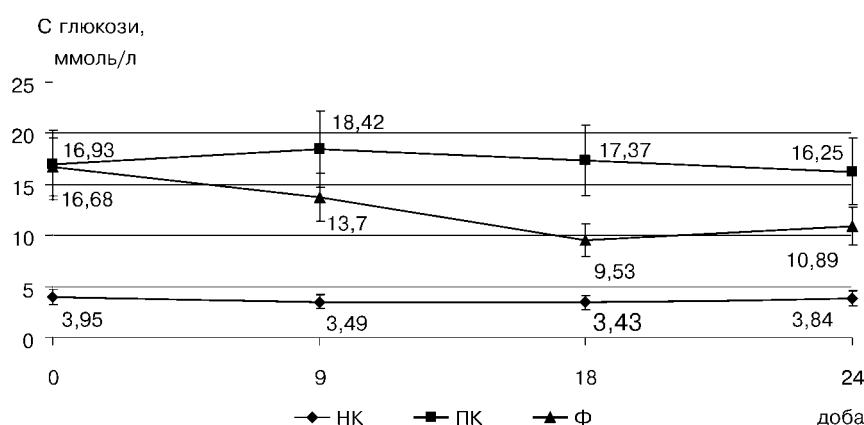


Рис. 2. Динаміка гіпоглікемічної дії збору “Фітоглюнор” в умовах алоксонового діабету у щурів

Примітки:

- 1) НК — негативний (нормоглікемічний) контроль;
- 2) ПК — позитивний контроль;
- 3) Ф — збір “Фітоглюнор”, доза 18 мл/кг;
- 4) у кожній групі по 6 тварин.

вміст цинку у β -клітинах ПЗ [4]. Останнє є підґрунттям для припущення, що ці властивості льону посівного вносять свій позитивний вклад у реалізацію гіпоглікемічної дії і збору “Фітоглюнор”.

ВИСНОВКИ

1. За умови ВОТТГ встановлено ефективна доза збору “Фітоглюнор”, яка дорівнює 18 мл/кг.

2. На моделі алоксанового діабету при лікувальному режимі введення показана здатність нової фітокомпозиції покращувати вуглеводний обмін експериментальних тварин, що проявляється суттєвим зниженням рівня базальної глюкози.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальших експериментальних досліджень збору з метою створення антидіабетичного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. — К.: Здоров'я, 1982. — 200 с.
2. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. — М.: Наука, 1984. — 160 с.
3. Болоховець Г.С., Кисличенко В.С. //Ліки України. — 2007. — №112 (Доповнення). — С. 121-122.
4. Ким С.М., Турчин И.С. Лекарственные растения в эндокринологии. — К.: Здоров'я, 1986. — 80 с.
5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.:МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
6. Патент на винахід №7518. Україна, МПК7 A 61K 36/00. Цукрознижувальний лікарський збір / В.П.Черних, Л.В.Яковлєва, Г.С.Болоховець та ін. Заявка №2004021149. — Заявл.: 17.02.2004. Опубл.: 15.03.2006. — Бюл. №3.
7. Полторак В.В., Горбенко Н.І. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В.Степанова. — К., 2001. — С. 396-408.
8. Хворостинка В.Н., Москаленко О.І., Журавлева Л.В., Савченко В.Н. Фитотерапия сахарного диабета. — Х.: “Пропор”, 1995. — 256 с.
9. Ebert R., Creutzfeldt W. //Diabetes Metab. Rev. — 1987. — Vol. 3. — P. 1-26.
10. Ho K.Y., Huang J.S., Tsai C.C. et al. //J. Pharm. Pharmacol. — 1999. — Vol. Sep. 51 (9). — P. 1075-1078.
11. Jia W., Gao W.Y., Xiao P.G. //Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 2003. — Vol. Feb. 28 (2). — P. 108-113.
12. Kitts D.D., Yuan Y.V., Wijewickreme A.N., Thompson L.U. //Mol. Cell. Biochem. — 1999. — Vol. Dec. 202 (1-2). — P. 91-100.
13. Malaissi M.J. //Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 3527-3534.
14. Nutrient and hormonal Regulation of the threshold of glucose-stimulated insulin secretion isolated rat pancreases //Endocrinology. — 1988. — Vol. 123. — P. 1582-1590.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 07.08.2008 р.

АНТИАЛЬТЕРАТИВНА ТА АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ

B.O.Туляков

ДУ “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України”

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; парацетамол; антиальтеративний ефект; антипроліферативний ефект

Наведена інформація про результати порівняльного дослідження антиальтеративної та антипроліферативної активності глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу та їх комбінацій у співвідношеннях від 1:1 до 8:1. Глюкозаміну гідрохлорид достатньо ефективно пригнічував процеси альтеративного запалення впродовж усього терміну експерименту та зменшував активність проліферативного процесу в експериментальних тварин. Парацетамол не проявив суттєвої антиальтеративної та антипроліферативної активності. Антиальтеративний та антипроліферативний ефект комбінацій парацетамолу з глюкозаміну гідрохлоридом зростав із підвищенням частки глюкозаміну від 50,0% до 87,5%. При комбінуванні глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у дослідженіх співвідношеннях мав місце ефект простої сумації антиальтеративних та антипроліферативних ефектів компонентів без потенціювання.

Основою сучасної терапії остеоартрозів є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Проте терапія остеоартрозів із застосуванням НПЗП потребує посилення з одночасним використанням хондропротекторних засобів, без яких неможливо впливати на деякі основні патогенетичні ланки розвитку і перебігу захворювання [4]. Це стає ще більш необхідним, якщо брати до уваги той факт, що більшість використовуваних НПЗП негативно впливає на метаболізм суглобового хряща, особливо того, що знаходиться у стані дистрофії [6, 7]. Вищезазначене потребує розробки нових протиартрозних препаратів, які, очевидно, мають бути комбінованими, в яких негативна дія протизапального компонента на суглобовий хрящ буде подолана за допомогою хондростимулюючої дії хондропротекторного компонента. З цією метою

було досліджено антиальтеративні та антипроліферативні властивості комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом.

Матеріали та методи

Для оцінки антиальтеративної активності субстанцій і комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом як частини їх протизапальної дії було проведено її вивчення на моделі некротичних виразок у білих щурів [1]. Для цього під шкіру спини щурам вводили 0,5 мл 9,0% водного розчину оцтової кислоти. Для посилення некротичної реакції і сенсибілізації тварин їм додатково внутрішньоочеревинно вводили 300 мг / кг декстррану у вигляді 6% водного розчину. Досліджені субстанції і комбінації вводили внутрішньошлунково один раз на добу впродовж 25-ти діб у дозі 50 мг / кг, яка була вибрана, виходячи із рекомендованих доз глюкозаміну

гідрохлориду та парацетамолу по 1000 мг для людини [3] та виходячи із результатів перерахунку їх на організм щурів за методом Ю.Г.Риболовлєва [5]. Про антиальтеративну активність судили за швидкістю загоєння виразок, яку вимірювали на 8-у, 12-у, 20-у і 25-у добу. Кожна група складалась з 6 тварин. Також паралельно досліджували контрольну групу з 6 тварин, яка замість вище-зазначених субстанцій одержувала 0,2 мл фізіологічного розчину.

Для моделювання проліферативного запалення використовували модель марлевої гранулеми [1]. Для цього дослідним щурам під ефірним наркозом під шкіру спини ушивали стерильну марлеву кульку розміром 10 x 10 мм масою 0,2 г. Рану ушивали. Досліджувані субстанції і комбінації в тих же дозах вводили щодня внутрішньошлунково в дозах, вказаних раніше, на протязі 8-ми діб. Про антипроліферативний ефект судили по масі грануляційної тканини, що утворилася навколо марлевої кульки [1]. Кожна група також складалась з 6 тварин. Скла-

В.О.Туляков — канд. фармац. наук, старший науковий співробітник відділу проблем лабораторної діагностики та імунології з КДЛ ДУ “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України” (м. Харків)

Таблиця 1

Антиальтеративна активність досліджуваних субстанцій і комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом на моделі некротичних виразок у білих щурів (n=42)

Умови досліду	Початкова площа ран на 8-у добу досліду	12-а доба			20-а доба			25-а доба			Частка тварин із загоєнними ранами на 25-у добу, %
		площа ран, см ²	швидкість загоєння ран, %	активність, %	площа ран, см ²	швидкість загоєння ран, %	активність, %	площа ран, см ²	швидкість загоєння ран, %	активність, %	
Контроль	354,0±18,4	237,4±21,2	49,4	—	107,4±11,2	69,8	—	69,1±8,0	80,5	—	0,0
Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	211,2±13,5	104,5±12,0	50,3	55,9	42,2±4,7	80,0	60,6	19,2±2,9	91,0	72,2	83,3
Парацетамол, 50 мг/кг	345,9±39,1	216,0±17,9	37,6	8,9	97,0±10,4	7,2	9,3	61,4±5,2	82,9	11,6	0,0
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 1:1, 50 мг/кг	295,0±21,2	210,0±24,8	28,8	11,4	76,1±6,8	74,2	29,0	48,0±3,8	83,7	30,4	50,0
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 2:1, 50 мг/кг	265,8±27,9	200,2±19,6	24,5	15,6	71,4±6,9	73,2	33,6	40,1±3,9	83,0	42,0	66,7
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 4:1, 50 мг/кг	254,0±21,8	200,9±16,9	21,3	15,6	64,3±5,2	74,8	40,2	33,2±3,1	87,2	52,2	83,3
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 8:1, 50 мг/кг	235,3±24,0	190,3±18,3	19,4	19,8	51,3±6,4	78,3	52,3	31,2±2,9	86,8	55,0	83,3

ди, що вивчалися, вводили внутрішньошлунково один раз на добу на протязі 8 діб, що раніше було визначено на етапі скринінгу. Їх активність порівнювали з парацетамолом і глюкозаміну гідрохлоридом, які приймалися окремо. Окрім цього, як контрольна була використана група з 6 щурів, які одержували замість субстанцій, що вивчаються, 0,2 мл фізіологічного розчину.

Результати досліджень статистично обробляли за методом Фішера-Стьюдента [2]. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи. Статистично достовірним вважали розходження при $P<0,05$ і менше.

Результати та їх обговорення

У контрольній групі тварин до 8-ї доби експерименту було відзначено формування некротичних виразок середньою площею $3,56\pm 0,20$ см² (табл. 1).

Після цього спостерігалося поступове загоєння виразок, що утворилися. До 25-ї доби експерименту повного рубцювання ран не було зареєстровано у жодної з 6-ти контрольних тварин. У се-

редньому швидкість загоєння ран у контрольної групи щурів на 25-у добу досліду склала 80,5%.

Глюкозаміну гідрохлорид достатньо ефективно пригнічував процеси альтеративного запалення, що приводило до зменшення розміру виразок, які розвивалися, з одного боку, і до прискорення загоєння ран на 55,9-72,8% впродовж всього терміну експерименту, з іншого (табл. 1). Внаслідок цього до 25-ї доби виразки у групи тварин, які одержували глюкозаміну гідрохлорид, зарубцювалися первинним натягненням у 5-ти щурів з 6-ти (83,3%).

Парацетамол не проявив суттєвої антиальтеративної активності. Швидкість загоєння виразок у тварин, які одержували парацетамол, лише мала тенденцію до перевищення такої у щурів контрольної групи. Виразки до кінця експерименту у даних тварин повністю не загоювалися (0,0%).

При аналізі антиальтеративної активності подвійних комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношеннях від 1:1 до 8:1 виявлений помірний антиальтеративний ефект. Ефективність комбінацій наростила із зростанням частки глюкозаміну

від 50,0% до 87,5%. Також відзначено зростання антиальтеративної активності подвійних комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом на терміни експерименту з 12-ї до 25-ту доби. Так, комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 1:1 приводила до загоєння виразок на 25-у добу у 50,0% тварин, комбінація із співвідношенням інгредієнтів 2:1 — у 66,7% тварин, а комбінація із співвідношенням компонентів 4:1 і 8:1 — у 83,3% тварин. У цілому антиальтеративна активність подвійних систем на терміни 12-ої і 25-ої діб значно поступалася такій у глюкозаміну гідрохлориду.

Антиальтеративна активність комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом не відрізнялася від розрахункової з урахуванням активності компонентів і їх частки в комбінації, тобто при комбінуванні глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом мав місце ефект простої сумації ефектів компонентів без потенціювання.

На 8-у добу у тварин контрольної групи була сформована грануляційна тканина середньою

Таблиця 2

Антипроліферативна активність дослідженіх субстанцій і комбінацій на моделі марлевої гранулеми у білих щурів (n=42)

Умови досліду	Доза, мг/кг	Маса тканини гранулеми, мг	Антипроліферативна активність, %	t*	P*
Контрольна група	—	38,4±3,0	—	—	—
Глюкозаміну гідрохлорид	50,0	26,1±2,3	32,0	3,30	<0,05
Парацетамол	50,0	36,4±4,3	5,2	0,38	>0,05
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 1:1	50,0	32,0±2,9	16,7	1,50	>0,05
Глюкозаміну гідрохлорид:парацетамол 2:1	50,0	29,7±2,0	22,7	2,40	<0,05
Глюкозаміну гідрохлорид:парацетамол 4:1	50,0	28,9±2,9	24,7	2,30	<0,05

масою 38,4 мг. Рани загоїлись первинним натягненням у контрольній і дослідних групах. Нагноєння не відзначено.

Проведені дослідження показали, що глюкозаміну гідрохлорид на 32,0% знижував проліферацію сполучної тканини в місці введення марлевої кульки (табл. 2).

У парацетамолу практично була відсутня антипроліферативна активність і статистично достовірної різниці між масою тканини гранулеми, що утворилася, у щурів, які одержували даний препарат, і такою у контрольної групи тварин не було виявлено.

Подвійні комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі співвідношень 1:1-8:1 показали виражену антипроліферативну активність. Усі вивчені комбінації поступалися глюкозаміну гідрохлориду за антипроліферативною активністю, очевидно, через зниження частки та дози останнього при комбінуванні з парацетамолом.

ВИСНОВКИ

1. Глюкозаміну гідрохлорид достатньо ефективно пригнічував процеси альтеративного запалення, що приводило до зменшення розміру виразок, які розвивалися, і до прискорення загоєння ран на

55,9-72,8% впродовж усього терміну експерименту.

2. Парацетамол не проявив суттєвої антиальтеративної та антипроліферативної активності.

3. Антиальтеративний та антипроліферативний ефект комбінації парацетамолу з глюкозаміну гідрохлоридом 1:1-1:8 у дозі 50 мг/кг зростав із підвищеннем частки глюкозаміну від 50,0% до 87,5%.

4. Фармакологічні взаємодії антиальтеративного та антипроліферативного ефекту глюкозаміну гідрохлориду та парацетамолу обмежуються їх сумациєю без потенціювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Видавничий дім “Авіценна”, 2001. — 528 с.
2. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2005. — 495 с.
4. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
5. Рыболовлев Ю.Г., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности //Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
6. Brady S.J., Brooks P., Conaghan P., Kenyon L.M. //Baillieres Clin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 11, №4. — P. 749-768.
7. Petersson J.F., Borgard T., Svensson B., Saxne T. //Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 46-50.

Адреса для листування: 61024, м. Харків,
вул. Пушкінська, 80. Тел. (057) 704-14-72.
ДУ “Інститут патології хребта та суглобів
ім. проф. М.І.Ситенка АМН України”

Надійшла до редакції 07.08.2008 р.

UDC 616.1/4:615.04

PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS USING MEDICINES FOR CORRECTION OF INSOMNIA DISORDERS

I.A.Zupanets, S.B.Popov, I.A.Otrishko, S.K.Shevko

According to the statistical data at present the significant part of the adult population suffers from insomnia disorders, that is why the importance of carrying out the pharmaceutical care of the given category of patients is without any doubt. A pharmacist is the expert with all-round scientific knowledge about rapidly increasing arsenal of modern medicines. According to the strategy of the WHO the duties of the pharmacist are consulting a doctor and a patient while solving various questions concerning pharmacological, pharmacokinetic, chemical, biopharmaceutical properties of medicines, i.e. the realization of the pharmaceutical care. A great deal of situations relating with disorders of the sleep require the medical consultation, however the importance of a pharmacist in solving these problems is very significant, as it is the pharmacist who patients address for the help in most cases. Therefore, the awareness of the specialist-pharmacist in questions of revealing the threatening signs and rational application of prescription and OTC hypno-sedative medicines is the integral component of the successful treatment of patients with insomnia disorders.

УДК 616.1/4:615.04

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИНСОМНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
И.А.Зупанец, С.Б.Попов, И.А.Отришко, С.К.Шебеко

Согласно статистическим данным на сегодняшний день значительная часть взрослого населения страдает от инсомнических расстройств, поэтому важность проведения фармацевтической опеки данной категории пациентов не вызывает сомнений. Специалистом с всесторонними научными знаниями о быстро возрастающем арсенале современных лекарственных средств является провизор. На него в соответствии со стратегией ВОЗ возлагаются обязанности консультанта врача и пациента при решении разнообразных вопросов относительно фармакологических, фармакокинетических, химических, биофармацевтических свойств лекарственных средств, т.е. осуществление фармацевтической опеки. Преимущественное большинство ситуаций, связанных с расстройствами сна, требуют врачебной консультации, однако значимость провизора в решении этих проблем очень весома, поскольку именно к провизору в большинстве случаев первостепенно обращаются пациенты за помощью. Поэтому, осведомленность специалиста-провизора в вопросах выявления угрожающей симптоматики и рационального применения рецептурных и безрецептурных гипно-седативных средств является неотъемлемой составляющей успешного лечения пациентов с инсомническими расстройствами.

UDC 616.12-008.331.1-085.225.2

THE INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE ON THE LIPID EXCHANGE STATE AND DIFFERENTIATED APPROACH TO METABOLIC DISORDERS CORRECTION IN CARDIO-VASCULAR PATHOLOGY

I.A.Valitova, V.Ya.Berenfus, S.V.Nalyotov, Ya.Yu.Galayeva

The paper presents own data about the differences in lipid exchange disorders in patients with CHF due to IHD, as well as in women with hypertension in post-menopause depending on the presence / absence of insulin resistance (IR). The absolute hypoalphacholesterolemia and even hypertryglyceridemia if IR is present (the level of TG exceeds the index of the norm's upper level in 2.1-2.8 times) in all of patients with CHF regardless of presence / absence of IR. Hyper-pre-beta-and hyper-beta-lipoproteinemias occur in women with hypertension in postmenopause. Lipidemia of the type IV is characteristic for patients with CHF and IR. The results of estimation of the lipid exchange state in women with hypertension in postmenopause allow to determine lipidemia of the type II. To correct metabolic disorders patients with CHF and IR are suggested to prescribe metformin in the dose of 500 mg daily + epadol in the dose of 2 mg daily. With the same purpose women with hypertension in postmenopause are suggested to have the replacement hormone therapy as estradiol valerate in the dose of 2 mg daily (dragee "Proginova", Shering) in combination with epadol in the dose of 1 mg daily (in patients without IR) and lovastatin in the dose of 20 mg daily + epadol in the dose of 2 mg daily (in patients with IR).

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А.Валитова, В.Я.Беренфус, С.В.Налётов, Я.Ю.Галаева

В работе представлены собственные данные об отличиях в нарушении обмена липидов у больных с ХСН вследствие ИБС, а также у женщин с АГ в постменопаузе в зависимости от наличия / отсутствия ИР. У всех больных с ХСН, независимо от наличия / отсутствия ИР, обнаружена абсолютная гипоальфаолестеринемия, а при наличии ИР также гипертриглицеридемия (уровень ТГ в 2,1-2,8 раза превышает показатель верхней границы нормы). У женщин с АГ в постменопаузе — гиперпре-бета- и гипер-беталипопroteinемии. Для больных с ХСН и ИР характерна гиперлипидемия IV типа. Результаты оценки состояния липидного обмена у женщин с АГ в постменопаузе позволяют определить гиперлипидемию II Б типа. Больным с ХСН и ИР с целью коррекции метаболических нарушений предлагается назначать метформин в дозе 500 мг в сутки + эпадол в дозе 2 мг в сутки. С этой же целью у женщин с АГ в постменопаузе предлагается проводить заместительную гормональную терапию в виде эстрадиола валерата в дозе 2 мг в сутки (драже "Прогинова", Шеринг) в сочетании с эпадолом в дозе 1 мг в сутки (у больных без ИР) и ловастатин в дозе 20 мг в сутки + эпадол в дозе 2 мг в сутки (у больных с ИР).

UDC 616.349-056.7-018.2-007.17-053.2+615.246.4
THE APPLICATION OF LACTULOSE MEDICINES
IN CHILDREN WITH THE DOLICHOSIGMA ON
THE BACKGROUND OF THE CONNECTIVE TISSUE
DYSPLASIA

A.V.Nalyotov

42 children with the dolichosigma at the age from 3 to 17 have been examined. Most patients complained about the pain in the abdomen, chronic constipation and meteorism. The mixed form of the disease is characteristic for these patients. It has been revealed that a large number of phenotypic signs of the connective tissue dysplasia is found with a high frequency in children with the dolichosigma. The characteristic feature is the combination of the dolichosigma with other abnormalities of the large intestine: colonophtosis and the Payr's disease. The lactulose medicine was added to the scheme of the basic drug therapy of all children. The dose of lactulose was selected individually. The drug therapy of patients was performed in combination with the adjustment of the appropriate diet. On the background of the treatment performed the reduction of the clinics of constipation, meteorism and algesia in the patients examined has been found. After being discharged from the hospital all children were recommended to continue the administration of lactulose with the control of the stool's frequency. The medicines with lactulose are indicated for the therapy of children with dolichisigma.

УДК 616.349-056.7-018.2-007.17-053.2+615.246.4
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛАКТУЛОЗЫ У
ДЕТЕЙ С ДОЛИХОСИГМОЙ НА ФОНЕ ДИСПЛА-
ЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В.Налётов

Обследовано 42 ребёнка с долихосигмой в возрасте от 3 до 17 лет. У большинства пациентов регистрировалось сочетание жалоб на боли в животе, хронические запоры, явления метеоризма. Для данных пациентов характерно наличие смешанной формы заболевания. Выявлено, что у детей с долихосигмой с высокой частотой обнаруживается множество фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани. Характерным является сочетание долихосигмы с другими аномалиями толстой кишки: колоноптозом и болезнью Пайра. Всем детям в план базисной медикаментозной терапии добавлен препарат лактулозы. Доза лактулозы подбиралась индивидуально. Медикаментозная терапия пациентам проводилась в сочетании с коррекцией соответствующей диеты. На фоне проводимого лечения выявлено уменьшение клиники запора, метеоризма и болевых ощущений у обследуемых пациентов. После выписки из клиники всем детям было рекомендовано продолжить приём препарата лактулозы под контролем частоты стула. Препараты лактулозы показаны к включению в терапию детей с долихосигмой.

UDC 615.015.4
DRUG STRUCTURAL FACTORS PROVIDING AN
OPPORTUNITY TO PREDICT THEIR POSITION IN
THE BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION
SYSTEM

A.G.Artemenko, M.A.Kulinsky, P.G.Polishchuk, Ye.N.Muratov, I.Yu.Borisuk, V.Ye.Kuzmin, N.Ya.Golovenko

The computational models that describe such biopharmaceutical properties of drugs as solubility and permeation through biomembranes have been obtained as the result of the research performed. All models possess a good prediction ability and can be used for determining the position of compounds in the biopharmaceutical classification system. The structural factors (linkers, functional groups, terminal fragments and cycles) that interfere or promote revealing of the properties studied have been determined. The presence of tert-butylamino- or isopropylaminogroups in the compounds inhibits permeation greatly, and when increasing the polymethylene chain length (-C₄H₈- and more) the permeation degree does not practically change, however, the solubility decreases considerably. In the range of saturated cycles heterocycles decrease the permeation degree compared with carbocycles, as well as in the range of acid-amide-ether, the value, which characterizes the permeation of substances through biomembranes, increases in spite of the fact that carboxylic acid amides are dissolved better than ethers.

УДК 615.015.4
СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАТЬ ИХ МЕСТО В БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ
А.Г.Артеменко, М.А.Кулинский, П.Г.Полищук, Е.Н.Муратов, И.Ю.Борисюк, В.Е.Кузьмин, Н.Я.Головенко

В результате проведенных исследований получены компьютерные модели, которые описывают такие биофармацевтические свойства лекарственных препаратов, как растворимость и проникновение через биомембранны. Все модели обладают значительной прогнозирующей способностью и могут быть использованы при определении положения соединений в биофармацевтической классификационной системе. Определены структурные факторы (линкеры, функциональные группы, терминальные фрагменты и циклы), способствующие или препятствующие проявлению исследуемых свойств. Наличие в соединениях трет-бутиламино- и изопропиламино-групп в значительной степени препятствует проникновению, а при увеличении длины полиметиленовой цепочки (-C₄H₈- и выше) степень проникновения практически не меняется, однако растворимость заметно снижается. В ряду насыщенных циклов гетероциклы в сравнении с карбоциклями уменьшают степень проникновения так же, как и в ряду кислота-амид-эфир; показатель, характеризующий проникновения веществ через биомембранны, увеличивается, несмотря на то, что амиды карбоновых кислот растворяются лучше эфиров.

UDC 615.065:547.728.54.061 / 062]001.8
 TOXICOLOGICAL DIAGNOSIS OF MORTAL FLUOXETINE POISONINGS
 S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.S.Bondar

It has been proven that isolation of fluoxetine from the biological material by neutral acetone (according to V.A. Kartashov method) is more available for forensic-toxicological examination than isolation by acidified acetonitrile (according to I. Szredzinski method). Resolution of the methods mentioned above with regard to fluoxetine was $23.28 \pm 2.53\%$ and $16.20 \pm 2.55\%$, respectively. Detection of fluoxetine isolated from the biological material was carried out by Thin Layer Chromatography, colour reactions, UV-spectroscopy. The necessity of the previous additional purification of the extracts from relating substances obtained by V.A.Kartashov method has been shown. For this purpose back extraction and TLC was used. The quantitative content of the drug in the extracts has been determined by the extraction photometry method in the reaction of ionic accosiate with azodye methyl orange. Absorbance of the coloured solutions was subjected to the Bouguer-Lambert-Behr law within the range of concentrations from 10 to 120 μg of fluoxetine in 14 ml of the final volume. The relative error of the assay did not exceed 2.5%.

УДК 615.065:547.728.54.061 / 062]001.8
 ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФЛУОКСЕТИНОМ
 С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь

Установлено, что изолирование флуоксетина из биологического материала нейтральным ацетоном (согласно методу Карташова В.А.) является более пригодным для цели судебно-токсикологического исследования, чем изолирование подкисленным ацетонитрилом (согласно методу Шредзински И.). Разрешающая способность относительно флуоксетина названных методов соответственно составила $23,28 \pm 2,53\%$ и $16,20 \pm 2,55\%$. Обнаружение флуоксетина, выделенного из биологического материала, проводили с помощью тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектроскопии. Показана необходимость предварительной дополнительной очистки от сопутствующих примесей вытяжек, полученных по методу Карташова В.А., для чего использовали методы экстракции и ТСХ. Количественное содержание препарата в экстрактах устанавливали экстракционно-фотометрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым. Светопоглощение окрашенных растворов подчинялось закону Бугера-Ламбера-Бера в пределах концентраций от 10 до 120 мкг флуоксетина в 14 мл конечного объема. Относительная ошибка количественного определения не превышала 2,5%.

UDC 615.03: 615.252.349
 OPTIMIZATION OF THE PHARMACEUTICAL CARE INFORMATION SUPPORT OF INSULIN-DEPENDENT PATIENTS
 A.I.Boyko, B.P.Gromovik, N.B.Yarko, G.Yu.Korets,
 N.V.Galayko

The consuming characteristics of facilities for insulin administration have been studied by questionnaires and interviews of 101 patients with insulin-dependent diabetes mellitus. It has been found that 78% of patients used only syringes, 26% — only pen-syringes and 6% — used both facilities. 93% and 82% patients, who used syringes, satisfied by their quality and price. The characteristics for pen-syringes and needles to them were 94% and 58%, 93% and 49%, respectively. Defects in quality of the facilities for insulin administration (syringe illegible graduation, non-qualitative needle, pen-syringe permeation), as well as in their application (exceeding frequencies of use, problems with utilization in home conditions, incompliance of insulin administration) have been found out. The necessity of development recommendations for information support of technology of facilities for insulin administration as a constituent of the corresponding standard of the pharmaceutical care has been determined.

УДК 615.03: 615.252.349
 ОПТИМИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ
 А.И.Бойко, Б.П.Громовик, Н.Б.Ярко, Г.Ю.Корец,
 Н.В.Галайко

Путем анкетного опроса и интервьюирования 101 больного инсулинзависимым сахарным диабетом изучены потребительские свойства средств для введения инсулина. Установлено, что 78% анкетированных пользовались только шприцами, 26% — только шприц-ручками, 6% — использовали оба средства. Качеством и ценой шприцов удовлетворены 93 и 82% респондентов, использовавших их. Эти характеристики для шприц-ручек и игл к ним составили 94 и 58%, 93 и 49% соответственно. Выявлены недостатки в качестве средств для введения инсулина (нечеткое градуирование шприца, некачественная игла, протекание шприц-ручки), а также в их использовании (превышение кратности использования, неопределенность утилизации средств для введения инсулина в домашних условиях, несоблюдение правил введения инсулина). Определена необходимость разработки рекомендаций по информационному обеспечению технологии использования средств для введения инсулина как составной части соответствующего стандарта фармацевтической опеки.

UDC 338.5:336.2027:368.06

DIALECTICS AND METHODOLOGY OF ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL AID TO POPULATION IN THE CONDITIONS OF INTRODUCING THE OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE
A.S.Nemchenko, A.L.Panfilova, V.V.Propisnova

The great changes in society and science took place in the end of the XX-th century. As a result new directions in pharmaceutical practice (responsible self-treatment, pharmaceutical care, diagnosis and prophylaxis) have been appeared. Modern technologies in trade and marketing measures began to be more important in organizing the effective pharmaceutical aid. The essence of the pharmaceutical aid and the parameters of its quality estimation have changed greatly. The results of the theoretical research in systemizing the information in the field of organization of the high-quality pharmaceutical aid in the conditions of constant environmental changes are given in the article. A modern definition of basic pharmaceutical terms given in the article can be used while forming the scientific and information base of the branch, as well as while creating the pharmaceutical laws regulated the pharmaceutical activity in Ukraine.

УДК 338.5:336.2027:368.06

ДИАЛЕКТИКА И МЕТОДОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ
А.С.Немченко, А.Л.Панфилова, В.В.Прописнова

На рубеже ХХ-ХХІ столетий произошли существенные социальные и научно-технические изменения, в результате которых в фармацевтической практике возникли новые направления деятельности (ответственное самолечение, фармацевтические — опека, профилактика, диагностика). Все более важное место в организации эффективной фармацевтической помощи стали занимать современные технологии торговли и маркетинговые мероприятия. Существенно изменилось содержание фармацевтической помощи и параметры оценки качества ее оказания. В статье приведены результаты теоретических исследований по систематизации знаний в области организации качественной фармацевтической помощи в условиях постоянных изменений внешней и внутренней среды. Современное определение основных фармацевтических терминов, которое дано в статье, может быть использовано при формировании научно-информационной базы отрасли, а также при разработке законодательно-правовых актов, которые регулируют фармацевтическую деятельность в Украине.

UDC 615.1.:616.65:339.138

PHARMAEOCONOMICAL ESTIMATION OF DRUGS FOR TREATING PROSTATE AT THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

L.I.Vishnevskaya

The structure of the pharmaceutical market of drugs for treating prostatitis and benign hypertrophy of the prostate gland has been analyzed. The leading position at the present market segment belongs to Ukraine, the drug assortment comprises 56%. Tablets and rectal suppositories (19% each of them) are the leaders of the most frequently used medicinal forms. By the quantity of the packages sold in 2007 Prostalin — 29.73% takes the first place, and by the sum of retail prices Prostatylen-Biopharma is in the lead (28.3%). The pharmacoeconomical analysis by the expenses minimization method has determined that the optimal drug for treating prostatitis is Prostapol liquid extract (Ukraine, Pharmak).

УДК 615.1.:616.65:339.138

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ
Л.И.Вишневская

Проанализирована структура фармацевтического рынка препаратов, которые применяются при простатите и доброкачественной гипертрофии предстательной железы. Ведущее место на данном товарном сегменте рынка занимает Украина, ассортимент препаратов которой составляет 56%. Позиция лидера по наиболее часто употребляемой лекарственной форме принадлежит таблеткам и суппозиториям ректальным — по 19% каждая. По количеству реализованных упаковок в 2007 г. первое место занимает препарат "Просталин" — 29,73%, по сумме в розничных ценах — препарат "Простатилен-Биофарма" — 28,3%. Фармакоэкономическим анализом методом минимизации затрат установлено, что оптимальным препаратом для лечения простатита является экстракт жидкий "Простапол" (Украина, "Фармак").

UDC 615.451.6:615.276:547.455.623'233.1
THE RESEARCH OF ANALGESIC SYNERGISM OF NON-NARCOTIC ANALGESICS AND CHONDRO-PROTECTORS ON THE EXAMPLE OF TERAFLLEX ADVANCE MEDICINE

I.A.Zupanets, S.K.Shevko, I.A.Otrishko

The results of the experimental study of the analgesic activity of Teraflex Advance and Teraflex medicines comparing with the components that are included into their composition along and in different combinations have been presented. The research was carried out on the model of the acetic acid stimulated abdominal irritant test in mice. The results of the investigation demonstrate that Teraflex Advance medicine used in the dose equivalent to a single average therapeutic dose in humans has the marked analgesic action. The medicine studied is not inferior to ibuprofen by the level of the activity revealed in the dose, which was 10 times higher than in its composition. This fact may be explained by the potentiating influence of glucosamine and chondroitin sulfate on the ibuprofen analgesic properties. Unlike this such medicines as Teraflex, chondroitin sulfate and glucosamine derivatives as monodrugs on the given experimental model have not practically revealed the analgesic effect and it is explained by the absence of a direct analgesic action in the spectrum of their pharmacodynamics.

УДК 615.451.6:615.276:547.455.623'233.1
ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО СИНЕРГИЗМА НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ И ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТА "ТЕРАФЛЕКС АДВАНС"

И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, И.А.Отришко

Приведены результаты экспериментального изучения анальгетической активности препаратов "Терафлекс Адванс" и "Терафлекс" в сравнении с компонентами, входящими в их состав, отдельно и в различных сочетаниях. Исследование было проведено на модели укуснокислых корчей у мышей. Результаты эксперимента свидетельствуют о наличии выраженного анальгетического действия у препарата "Терафлекс Адванс", который применялся в дозе, соответствующей разовой средней терапевтической для человека. По уровню проявленной активности исследуемое средство не уступало ибупрофену в дозе десятикратно большей, чем в его составе, что объясняется потенцирующим влиянием глюкозамина и хондроитина сульфата на анальгетические свойства ибупрофена. В отличие от этого такие средства как "Терафлекс", хондроитина сульфат и производные глюкозамина в виде монопрепаратов на данной экспериментальной модели анальгетического влияния практически не проявили, что объясняется отсутствием в спектре их фармакодинамики прямого обезболивающего действия.

UDC 615:616.89-008.454.001.8
INVESTIGATION OF THE ANTIDEPRESSIVE ACTIVITY OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES IN THE PORSOLT'S TEST

R.V.Lutsenko, T.A.Devyatina, A.G.Sidorenko, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov

The influence of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives with the laboratories codes 1-F, K, 2-T, BSK-13, BSK-39, 18, GAK on the rats' emotional sphere in the Porsolt's forced swimming test have been investigated. The experiments have been performed on 100 white Vistar rats with the body weight of 150-200 g. The substances ex tempore were suspended in water for injections using Twin-80 emulsifier and introduced to animals in the dose of 12 mg per kg of the body weight intraperitoneally an hour before the beginning of the test. Imipramin was used as a reference drug in the dose of 25 mg per kg of the body weight. Such substances as GAK, 18, BSK-39, BSK-13, 1-F and the reference drug have been shown to increase the onset time of the first period of immobility and decrease the total time of immobility. It testifies the presence of the antidepressive activity of the substances studied, this activity is the most expressed in GAK substance.

УДК 615:616.89-008.454.001.8
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА

Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, А.Г.Сидоренко, С.В.Колесник, В.В.Болотов

Исследовано влияние производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты с лабораторными шифрами 1-Ф, К, 2-Т, БСК-13, БСК-39, 18, ГАК на эмоциональную сферу крыс в тесте принудительного плавания Порсолта. Эксперименты выполнены на 100 белых половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 150-200 г. Субстанции ex tempore суспендировали в воде для инъекций, используя эмульгатор "Твин-80", и вводили животным в дозе 12 мг на кг массы тела внутрибрюшинно за 1 час до начала тестирования. В качестве препарата сравнения использовали имипрамин в дозе 25 мг/кг массы тела. Показано, что субстанции ГАК, 18, БСК-39, БСК-13, 1-Ф и референт-препарата увеличивали время наступления первого периода имmobильности и уменьшали общее время имmobильности. Это свидетельствует про наличие у исследуемых веществ антидепрессивной активности, которая наиболее выражена у субстанции ГАК.

UDC 615.322:582.734

THE EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION OF USING MEDICINES FROM ARONIA MELANOCARPA FRUITS IN HYPERTENSION

D.V.Semyenov, A.P.Viktorov

The practice of the long-term application of synthetic medicines for treating hypertension has numerous facts of their insufficient therapeutic effectiveness because of their side effects, first of all. The problem of the antihypertensive pharmacotherapeutic complications is especially important in treating aged patients. The effective long-term pharmacotherapy for treating hypertension in such patients is possible only in the case of using plant medicines. One of the alternatives of such optimization for antihypertensive therapy is a medicine from aronia. Aronia fruits are used clinically in hypertension of the Ist and IInd stages. Clinical trials have proven that aronia fruit juice decreases BP in patients with hypertension of the Ist and IInd stages and has a positive effect on the patient's general state in hypertension of the III^d stage and decreases the course of therapy. The use of aronia fruits in treating hypertension for decreasing BP is explained by the action of substances with P-vitamin activity, and the complex of polysaccharides from aronia leaves increases resistance and absorption of these natural polyphenolic substances.

УДК 615.322:582.734

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПЛОДОВ АРОНИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
Д.В.Семенов, А.П.Викторов

Практика долговременного применения синтетических средств, при артериальной гипертензии (АГ) свидетельствует о многочисленных фактах их недостаточной терапевтической эффективности, которая обусловлена, прежде всего, их побочными эффектами. Особенна актуальна проблема осложнений при антигипертензивной фармакотерапии при лечении больных пожилого возраста. Эффективная реализация концепции долговременного лечения АГ у таких больных может быть выполнена при условии использования растительных средств. Одним из альтернативных вариантов такой оптимизации антигипертензивной терапии является препарат аронии. В клинической практике плоды аронии применяют при АГ I и II стадии. Клинические наблюдения показали, что сок плодов аронии снижает АД у больных гипертонией I и II стадии и позитивно действует на общее состояние больного III стадии ГБ: сокращает сроки лечения. Применение плодов аронии при лечении АГ для снижения АД объясняется действием веществ с Р-витаминной активностью, а комплекс полисахаридов листьев аронии повышает резистентность и всасывание природных полифенольных соединений.

UDC 615.25:618.3

THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE LIPIN ANTIOXIDANT EFFECT IN THE TETRA-CHLORMETHANE-INDUCED PLACENTAL INSUFFICIENCY MODEL

O.V.Kudina

The aim of the research was to study antioxidant effect of the Lipin (liposomal phosphatidylcholine) in the model of acute tetrachlormethane-induced placental insufficiency. The cellular biomembranes of the uterine-placental complex are damaged significantly under the influence of tetrachlormethane. The research was carried out in 50 pregnant white rats (females). The reference drug was Essentialie®N. The study of the antioxidant — prooxidant status was carried out in the blood serum, tissues of the myometrium, placenta and liver of pregnant rats. The results of our investigation proved that "Lipin" decreases free radical oxidation process, increases the antioxidant status of the organism both in the blood serum and in the uterine-placental complex tissues. Lipin reveals the membrane-protective action (to liver and placenta) in the model of tetrachlormetane-induced placental insufficiency and decreases significantly the level of liver enzymes. This fact testifies that Lipin is able to eliminate destructive processes in the organism of pregnant rats, as well as in the organs listed above.

УДК 615.25:618.3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПИНА НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.В.Кудина

Целью исследования было изучение антиоксидантного действия липосомального фосфатидилхолина — препарата "Липин" на модели острой тетрахлорметановой плацентарной недостаточности. Под влиянием тетрахлорметана происходит значительное повреждение биомембран клеток маточно-плацентарного комплекса. Исследования проводились на 50 беременных самках беспородных белых крыс. Референс-препаратором служил препарат "Эссенциале®N". Изучение антиоксидантно-прооксидантного статуса проводилось в сыворотке крови, тканях миометрия, плаценты и печени беременных крыс. Результаты исследования показали способность препарата "Липин" ингибировать процессы избыточного ПОЛ и поддерживать надлежащий уровень антиоксидантной защиты организма как в сыворотке крови, так и в тканях маточно-плацентарного комплекса. На модели тетрахлорметановой плацентарной недостаточности липин проявляет мембранопротекторное действие со стороны плаценты и печени, значительно снижает уровень печеночных ферментов, что свидетельствует о его способности устранять деструктивные процессы как в организме беременных крыс, так и в перечисленных органах.

UDC 615.21:616:831-005.4

THE CEREBROPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE ACTION OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST ON THE MODEL OF THE CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS

E.V.Suprun, S.Yu.Shtrygol, A.M.Ishchenko

On the model of the bilateral occlusion of the common carotid arteries in rats the research of the cerebroprotective and cardioprotective activity of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in doses of 15 mg/kg (according to the maintenance scheme) has been carried out as compared to the classical cerebroprotective medicine pyracetam. It has been found the dose-depending decrease in lethality in rats with the global cerebral ischemia when using IL-1Ra. The cerebral ischemia in rats decreases progressively their orienting-learning and motor activities, and the administration of 10-15 mg/kg of IL-1Ra restored the behaviour reactions parameters almost to the initial level. The application of IL-1Ra decreased the expressiveness of the cerebral edema in 10-13% in rats after the cerebral ischemia. In 80% of all control animals at the fifth minute of the cerebral ischemia the EKG signs of the cerebrocardial syndrome were developed, it was blocked introduction of IL-1Ra with normalization of the systolic parameter and decrease of tachycardia.

UDC 615.21:616:831-005.4

ЦЕРЕБРО- И КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА МОДЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС

Э.В.Супрун, С.Ю.Штрыголь, А.М.Ищенко

На модели билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс проведено исследование церебро- и кардиопротекторной активности антагониста рецепторов интерлейкина-1 в дозах 1-15 мг/кг (в профилактическом режиме введения) в сравнении с классическим церебропротекторным препаратом пирацетамом. Отмечено дозозависимое снижение летальности животных с глобальной церебральной ишемией при использовании АРИЛ-1. Церебральная ишемия у крыс прогрессирующе снижала их ориентировочно-исследовательскую и двигательную активность, при этом введение 10-15 мг/кг АРИЛ-1 восстановило показатели поведенческих реакций практически до начального уровня. Применение АРИЛ-1 на 10-13% снизило выраженность отека головного мозга у крыс после церебральной ишемии. У 80% контрольных животных на 5-й минуте церебральной ишемии развились ЭКГ-признаки цереброкардиального синдрома, который достоверно блокировался введением АРИЛ-1 с нормализацией систолического показателя и снижением тахикардии.

UDC 615.379-008.06.615.322.615.27

THE RESEARCH OF POTENTIAL HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF PHYTOGLUNOR PHYTOCOMPOSITION

Ye.Yu.Koshevaya, L.V.Yakovleyva, A.S.Bolokhovets, V.S.Kislchenko

The aim of the study was to study potential hypoglycemic properties of a new antidiabetic phytocomposition - Phytoglunor comparing it with the officinal antidiabetic phytocomposition - Arphazetin. The hypoglycemic activity of a new antidiabetic phytocomposition was studied in rats in the conditions of the intraperitoneal test of tolerance to glucose. The intragastric administration of Phytoglunor phytocomposition has been proven to promote more rapid glucose utilization comparing with intact animals. The effective dose of the Phytoglunor composition has been found to be 18 ml/kg. The introduction of a new phytocomposition to the experimental rats with absolute insulin insufficiency caused by aloxane is accompanied with the normalization of the carbohydrate metabolism of animals, which reduces the glucose level in blood considerably. The data obtained indicate the expediency of further experimental investigations with the aim of creating an antidiabetic medicine.

UDC 615.379-008.06.615.322.615.27

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СБОРА "ФИТОГЛЮНОР"

Е.Ю.Кошевая, Л.В.Яковлева, А.С.Болоховец, В.С.Кисличенко

Целью исследования стало изучение потенциальных гипогликемических свойств нового растительного сбора "Фитоглюнор" в сравнении с официальным антидиабетическим сбором "Арфазетин". Гипогликемическую активность нового антидиабетического растительного сбора изучали на крысах в условиях внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе. Установлено, что внутрижелудочное введение сбора "Фитоглюнор" способствует более быстрой утилизации глюкозы по сравнению с интактными животными. Установлена эффективная доза сбора "Фитоглюнор" — 18 мл/кг. Введение новой фитокомпозиции крысам с абсолютной инсулиновой недостаточностью, вызванной алоксаном, сопровождалось нормализацией углеводного обмена животных, что проявлялось достоверным снижением уровня глюкозы крови. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших экспериментальных исследований с целью создания антидиабетического препарата.

UDC 616-092.9:615.262.1

THE ANTI-ALTERATIVE AND ANTIPLIFERATIVE ACTION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL
V.A.Tulyakov

The article presents the information about the results of a comparative research of the anti-alterative and antiproliferative action of glucosamine hydrochloride, paracetamol, as well as their combinations in the ratios of 1:1-8:1. Glucosamine hydrochloride inhibited the processes of the alterative inflammation rather effectively during the whole experiment, as well as decreased the activity of proliferative processes in the experimental animals. Paracetamol did not show the substantial anti-alterative and antiproliferative activity. The anti-alterative and antiproliferative effect of combinations of paracetamol with glucosamine hydrochloride increased with the increasing of glucosamine portion from 50.0% to 87.5%. When combining glucosamine hydrochloride with paracetamol in the ratios studied there was the effect of the simple summation of anti-alterative and antiproliferative effects of the components without their potentiation.

УДК 616-092.9:615.262.1

АНТИАЛЬТЕРАТИВНОЕ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ
В.А.Туляков

В статье приведена информация о результатах сравнительного исследования антиальтеративной и антипролиферативной активности глюкозамина гидрохлорида, парацетамола, а также их комбинаций в соотношениях 1:1-8:1. Глюкозамина гидрохлорид достаточно эффективно подавлял процессы альтеративного воспаления на все сроки эксперимента, а также снижал активность пролиферативных процессов у экспериментальных животных. Парацетамол не проявил существенной антиальтеративной и антипролиферативной активности. Антиальтеративный и антипролиферативный эффект комбинаций парацетамола с глюкозамина гидрохлоридом повышался с увеличением доли глюкозамина от 50,0% до 87,5%. При комбинировании глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в исследованных соотношениях имел место эффект простой суммации антиальтеративных и антипролиферативных эффектов компонентов без потенцирования.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

2. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку розгляду даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 7, 8, 9; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 7, 8, 9; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

8. Рисунки та підписи до них виконують окрім один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення ри-

сунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

10.1. Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в осobilivих випадках.

10.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах — до 50.

10.3. До списку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

10.5. У рукопису відсылки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

10.6. Нумерація джерел у списку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

10.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

10.8. На кожну роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсылка в тексті рукопису.

10.8.1. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

10.8.2. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: “та ін.”.

Приклад: Парновський Б.Л. // Вісник фармації. — 1993. — №1(2). — С. 143-145.

Soczewinsky E., Matysik C. // J. Chromatogr. — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. //Фармация. — 1987. — №4. — С. 6-11.

10.8.3. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: Прохватило Е.И. // Тез. докл. конф. молодих учених и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — Х., 1991. — С. 6.

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклад: Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.

Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

10.8.5. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.

10.8.6. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: "та ін." Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 10.8.4.

10.8.7. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

10.8.8. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: "Под ред., Ed., Hrsg." (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л. — ЛО: Химия, 1981. — 621 с.*

Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ./ Под ред. М.Вудли, А.Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.

10.8.9. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: *Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автoref. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.

10.8.10. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: *А.с. 1489778 СССР, МКИ³ A 61 K 31/425 // Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

Пат. 1741, Україна, МКИ³ A 61 K 35/64. — Опубл. 25.10.94. — Бюл. №3.

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: *Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. // Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.*

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

13. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

15. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті у форматі MS Word.

Літературний редактор
Комп'ютерна верстка
Перекладач

А.Л. Краснікова
О.М.Білинська
О.Ю.Гурко

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (057) 706-30-63. E-mail: press@ukrfaf.kharkov.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Міністерство України у справах преси та інформації
РЕєстраційний №13192-2076ПР. Серія КВ від 14.09.2007 р.

Підписано до друку 09.02.2009 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид. арк. 11,3
Тираж 160 прим.

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ
“КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2008 РІК**

Антоненко К.О. —	№3. —	с. 19-24.	Зайченко О.І. —	№3. —	с. 12-18.	Пашенко Ю.В. —	№4. —	с. 25-28.
Аракелян Н.Г. —	№3. —	с. 56-60.	Зверев В.В. —	№3. —	с. 4-7.	Пісковацький Ю.Г. —	№2. —	с. 50-52.
Баюрка С.В. —	№3. —	с. 25-28.	Зімін С.М. —	№2. —	с. 36-38.	Подплетня О.А. —	№2. —	с. 61-65.
Бездітко К.П. —	№3. —	с. 30-34.	Зупанець І.А. —	№2. —	с. 36-38;	Попова Ю.В. —	№2. —	с. 30-34.
Бездітко Н.В. —	№2. —	с. 20-23.		№3. —	с. 45-47.	Россіхін В.В. —	№2. —	с. 57-60;
Бездітко П.А. —	№2. —	с. 20-23.	Іванова Н.В. —	№2. —	с. 11-16.		№3. —	с. 61-63.
Беленічев І.Ф. —	№1. —	с. 56-61.	Кабачний О.Г. —	№1. —	с. 33-36.	Савченкова Л.В. —	№2. —	с. 4-10.
Березнякова А.І. —	№1. —	с. 53-55.	Калинюк Т.Г. —	№3. —	с. 12-18.	Самура Б.А. —	№1. —	с. 38-41.
Бондар В.С. —	№3. —	с. 25-28.	Карпенко є.о. —	№3. —	с. 4-7.	Сенюк І.В. —	№4. —	с. 43-45.
Борисюк І.Ю. —	№1. —	с. 4-10.	Карпушина С.А. —	№3. —	с. 25-28.	Сілаєв А.О. —	№4. —	с. 50-54.
Бочаров О.А. —	№1. —	с. 62-64;	Кисличенко В.С. —	№1. —	с. 49-52;	Сілаєва Л.Ф. —	№4. —	с. 50-54.
	№4. —	с. 59-61.		№2. —	с. 53-56.	Січкар А.А. —	№4. —	с. 59-61.
Броше О.А. —	№4. —	с. 13-18.	Коваленко С.І. —	№1. —	с. 56-61.	Степаненко В.І. —	№3. —	с. 25-28.
Бутко Я.О. —	№1. —	с. 65-68.	Ковальчук В.П. —	№4. —	с. 19-24,	Степанова С.І. —	№3. —	с. 56-60.
Бухтіярова Н.В. —	№1. —	с. 56-61.			с. 34-38.	Столетов Ю.В. —	№3. —	с. 45-47.
Вашенко О.О. —	№3. —	с. 12-18.	Койро О.О. —	№3. —	с. 56-60.	Стороженко О.І. —	№1. —	с. 18-22.
Велика М.М. —	№4. —	с. 29-33.	Колесников О.В. —	№4. —	с. 62-66.	Струс О.Є. —	№1. —	с. 45-48.
Велікоданов Г.Л. —	№4. —	с. 46-49.	Кондратюк В.М. —	№4. —	с. 34-38.	Тацький О.Ф. —	№3. —	с. 53-55.
Вишневська Л.І. —	№2. —	с. 50-52;	Котвіцька А.А. —	№2. —	с. 24-29.	Тіманюк В.О. —	№2. —	с. 39-43.
	№4. —	с. 62-66.	Кошовий О.М. —	№2. —	с. 53-56.	Ткаченко Г.М. —	№1. —	с. 23-26.
Владимирова І.М. —	№1. —	с. 49-52.	Кресюн В.Й. —	№3. —	с. 19-24.	Товажнянська О.Л. —	№3. —	с. 8-11.
Волковой В.А. —	№3. —	с. 40-44.	Кривошей О.В. —	№1. —	с. 56-61.	Товчига О.В. —	№3. —	с. 56-60.
Вороніна Л.М. —	№1. —	с. 38-41.	Крижна С.І. —	№3. —	с. 53-55.	Торянін Е.Л. —	№3. —	с. 53-55.
Галиця В.В. —	№1. —	с. 56-61.	Куровець Л.М. —	№4. —	с. 8-12.	Фадейкіна А.Г. —	№2. —	с. 44-49.
Гейдеріх О.Г. —	№1. —	с. 62-64;	Кухар О.П. —	№3. —	с. 35-39.	Філімонова Н.І. —	№1. —	с. 49-52,
	№4. —	с. 4-7.	Куцик Р.В. —	№4. —	с. 8-12.			с. 62-64;
Георгіянц В.А. —	№2. —	с. 50-52.	Лабузова Ю.Ю. —	№3. —	с. 56-60.		№3. —	с. 64-68;
Годован В.В. —	№1. —	с. 11-16.	Лар'яновська Ю.Б. —	№3. —	с. 48-52.		№4. —	с. 4-7,
Головенко Н.Я. —	№1. —	с. 4-10.	Лук'яненко О.В. —	№1. —	с. 18-22.			с. 43-45,
Горкавчук А.В. —	№1. —	с. 65-68.	Лук'янова Л.В. —	№3. —	с. 40-44.			с. 46-49,
Грабік І.М. —	№4. —	с. 34-38.	Ляпунов М.О. —	№2. —	с. 44-49.			с. 50-54.
Гриценко Л.М. —	№4. —	с. 40-42.	Ляпунова О.О. —	№2. —	с. 44-49.	Халеєва О.Л. —	№1. —	с. 23-26.
Давиденко В.Б. —	№4. —	с. 25-28.	Мазур І.А. —	№2. —	с. 61-65.	Харченко Д.С. —	№2. —	с. 36-38.
Давиденко Н.В. —	№4. —	с. 25-28.	Макаренко О.В. —	№2. —	с. 61-65.	Хоменко В.М. —	№1. —	с. 28-32.
Деркач Н.В. —	№3. —	с. 40-44.	Малоштан В.А. —	№3. —	с. 4-7.	Хохлова К.О. —	№4. —	с. 62-66.
Дикий І.Л. —	№1. —	с. 49-52,	Мамчур В.Й. —	№2. —	с. 61-65;	Циганенко А.Я. —	№4. —	с. 13-18,
		с. 62-64,		№3. —	с. 35-39.			с. 25-28.
	№3. —	с. 65-68;	Місюрова В.О. —	№4. —	с. 46-49.	Чернов є.о. —	№2. —	с. 61-65.
	№4. —	с. 4-7,	Мішина М.М. —	№4. —	с. 13-18,	Чистяков О.Г. —	№2. —	с. 50-52,
		с. 43-45,			с. 25-28.			с. 57-60;
		с. 46-49,	Міщенко О.Я. —	№3. —	с. 48-52.		№3. —	с. 61-63.
		с. 50-54,	Мнушко З.М. —	№1. —	с. 33-36;	Чорна Н.С. —	№3. —	с. 56-60.
		с. 59-61.		№2. —	с. 30-34.	Шакун О.А. —	№4. —	с. 43-45.
Домар Н.А. —	№4. —	с. 59-61.	Мозгова Ю.А. —	№4. —	с. 13-18.	Шевельова Н.Ю. —	№4. —	с. 29-33,
Дроговоз В.В. —	№3. —	с. 45-47.	Набока О.І. —	№1. —	с. 38-41,			с. 46-49.
Дроговоз С.М. —	№1. —	с. 65-68;			с. 53-55;	Шевчук Н.М. —	№4. —	с. 19-24.
	№2. —	с. 57-60.	Немченко А.С. —	№4. —	с. 55-58.	Широбоков В.П. —	№4. —	с. 40-42.
Дроздова О.О. —	№2. —	с. 66-68.	Немятих О.Д. —	№2. —	с. 4-10.	Штриголь В.С. —	№2. —	с. 39-43.
Дубовик О.С. —	№4. —	с. 13-18.	Осолодченко Т.П. —	№2. —	с. 53-56.		№3. —	с. 56-60.
Дунай О.В. —	№2. —	с. 44-49.	Палій В.Г. —	№4. —	с. 19-24,	Яковенко В.К. —	№4. —	с. 62-66.
Дьяконова Я.В. —	№2. —	с. 53-56.			с. 34-38.	Яковлева Л.В. —	№3. —	с. 30-34,
Дяченко К.А. —	№4. —	с. 62-66.	Палій Г.К. —	№4. —	с. 19-24,			с. 48-52.
Ємельянова О.І. —	№1. —	с. 42-44.			с. 34-38.	Ярних Т.Г. —	№1. —	с. 18-22.
Єсева О.А. —	№2. —	с. 39-43.	Палій Д.В. —	№4. —	с. 19-24.	Ярошевська Н.А. —	№2. —	с. 11-16.
Жемерова К.Г. —	№2. —	с. 44-49.	Панова О.М. —	№3. —	с. 56-60.			

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ КОРЕНЦІЇ ІНСОМНІЧНИХ РОЗЛАДІВ	4-9
І.А.Зупанець, С.Б.Понов, І.А.Отрішко, С.К.Шебеко	

ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗІСТЕНТОСТІ НА СТАН ОБМІNU ЛІПІДІВ І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕНЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ	10-13
І.А.Валітова, В.Я.Беренфус, С.В.Нальотов, Я.Ю.Галаєва	

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЛАКТУЛОЗИ У ДІТЕЙ З ДОЛІХОСИГМОЮ НА ФОНІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	14-16
А.В.Нальотов	

ФАРМАКОКІНЕТИКА

СТРУКТУРНІ ЧИННИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ДАЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАТИ ЇХ МІСЦЕ В БІОФАРМАЦЕВТИЧНІЙ КЛАСИФІКАЦІЙНІЙ СИСТЕМІ	18-22
А.Г.Артеменко, М.А.Кулінський, П.Г.Поліщук, Є.Н.Муратов, І.Ю.Борисюк, В.Є.Кузьмін, М.Я.Головенко	

ТОКСИКОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СМЕРTELНІХ ОТРУЄНЬ ФЛЮОКСЕТИНОМ	23-26
С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондар	

ОРГАНІЗАЦІЯ ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ

ОПТИМІЗАЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ	28-30
А.І.Бойко, Б.П.Громовик, Н.Б.Ярко, Г.Ю.Корець, Н.В.Галайко	

ДІАЛЕКТИКА ТА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ ЗА УМОВ ВПРОВАДЖЕННЯ ОБОВ'ЯЗКОВОГО МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ	31-36
А.С.Немченко, Г.Л.Панфілова, В.В.Пропіснова	

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ	37-40
Л.І.Вишневська	

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОГО СИНЕРГІЗMU НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛГЕТИКІВ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ НА ПРИКЛАДІ ПРЕПАРАТУ "ТЕРАФЛЕКС АДВАНС"	42-46
І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, І.А.Отрішко	

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ТЕСТІ ПОРСОЛТА	47-49
Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, А.Г.Сидоренко, С.В.Колісник, В.В.Болотов	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ З ПЛОДІВ АРОНІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ	50-53
Д.В.Семенів, О.П.Вікторов	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПІНУ НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	54-58
О.В.Кудіна	

ЦЕРЕБРО- ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА МОДЕЛІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ШЕМІЇ У ЩУРІВ	59-63
Е.В.Супрун, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко	

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗВОРУ "ФІТОГЛЮНОР"	64-67
О.Ю.Кошова, Л.В.Яковлєва, Г.С.Болоховець, В.С.Кисличенко	

АНТИАЛЬТЕРАТИВНА ТА АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ	68-70
В.О.Туляков	

РЕФЕРАТИ

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ"

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ

"КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ" ЗА 2008 РІК

CONTENTS

PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS USING MEDICINES FOR CORRECTION OF INSOMNIA DISORDERS I.A.Zupanets, S.B.Popov, I.A.Otrishko, S.K.Shevko	4-9
THE INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE ON THE LIPID EXCHANGE STATE AND DIFFERENTIATED APPROACH TO METABOLIC DISORDERS CORRECTION IN CARDIO-VASCULAR PATHOLOGY I.A.Valitova, V.Ya.Berenfus, S.V.Nalyotov, Ya.Yu.Galayeva	10-13
THE APPLICATION OF LACTULOSE MEDICINES IN CHILDREN WITH THE DOLICHOSIGMA ON THE BACKGROUND OF THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA A.V.Nalyotov	14-16
DRUG STRUCTURAL FACTORS PROVIDING AN OPPORTUNITY TO PREDICT THEIR POSITION IN THE BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM A.G.Artemenko, M.A.Kulinsky, P.G.Polishchuk, Ye.N.Muratov, I.Yu.Borisuk, V.Ye.Kuzmin, N.Ya.Golovenko	18-22
TOXICOLOGICAL DIAGNOSIS OF MORTAL FLUOXETINE POISONINGS S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.S.Bondar	23-26
OPTIMIZATION OF THE PHARMACEUTICAL CARE INFORMATION SUPPORT OF INSULIN-DEPENDENT PATIENTS A.I.Boyko, B.P.Gromovik, N.B.Yarko, G.Yu.Korets, N.V.Galayko	28-30
DIALECTICS AND METHODOLOGY OF ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL AID TO POPULATION IN THE CONDITIONS OF INTRODUCING THE OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE A.S.Nemchenko, A.L.Panfilova, V.V.Propisnova	31-36
PHARMACOECONOMICAL ESTIMATION OF DRUGS FOR TREATING PROSTATE AT THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET L.I.Vishnevskaya	37-40
THE RESEARCH OF ANALGESIC SYNERGISM OF NON-NARCOTIC ANALGESICS AND CHONDROPROTECTORS ON THE EXAMPLE OF TERAFLIX ADVANCE MEDICINE I.A.Zupanets, S.K.Shevko, I.A.Otrishko	42-46
INVESTIGATION OF THE ANTIDEPRESSIVE ACTIVITY OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES IN THE PORSOLT'S TEST R.V.Lutsenko, T.A.Devyatkina, A.G.Sidorenko, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov	47-49
THE EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION OF USING MEDICINES FROM ARONIA MELANOCARPA FRUITS IN HYPERTENSION D.V.Semyonov, A.P.Viktorov	50-53
THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE LIPIN ANTIOXIDANT EFFECT IN THE TETRACHLORMETHANE-INDUCED PLACENTAL INSUFFICIENCY MODEL O.V.Kudina	54-58
THE CEREBROPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE ACTION OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST ON THE MODEL OF THE CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS E.V.Suprun, S.Yu.Shtrygol, A.M.Ishchenko	59-63
THE RESEARCH OF POTENTIAL HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF PHYTOGLUNON PHYTOCOMPOSITION Ye.Yu.Koshevaya, L.V.Yakovleva, A.S.Bolokhovets, V.S.Kislichenko	64-67
THE ANTI-ALTERATIVE AND ANTIPIROLIFERATIVE ACTION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL V.A.Tulyakov	68-70

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИНСОМНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И.А.Зупанец, С.Б.Попов, И.А.Отришко, С.К.Шебеко	4-9
ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И.А.Валитова, В.Я.Беренфус, С.В.Налётов, Я.Ю.Галеева	10-13
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛАКТУЛОЗЫ У ДЕТЕЙ С ДОЛИХОСИГМОЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНТЕЛЬНОЙ ТКАНИ А.В.Налётов	14-16
СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАТЬ ИХ МЕСТО В БИОФАРМАЦЕУТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ А.Г.Артеменко, М.А.Кулинский, П.Г.Полищук, Е.Н.Муратов, И.Ю.Борисюк, В.Е.Кузьмин, Н.Я.Головенко	18-22
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕРTELНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФЛУОКСЕТИНОМ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь	23-26
ОПТИМИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ А.И.Бойко, Б.П.Громовик, Н.Б.Ярко, Г.Ю.Корец, Н.В.Галайко	28-30
ДИАЛЕКТИКА И МЕТОДОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОщи НАСЕЛЕНИЮ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ А.С.Немченко, А.Л.Панфилова, В.В.Прописнова	31-36
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАВЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ Л.И.Вишневская	37-40
ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО СИНЕРГИЗМА НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ И ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТА "ТЕРАФЛЕКС АДВАНС" И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, И.А.Отришко	42-46
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСИОНДИЛН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА Р.В.Лутченко, Т.А.Девяткина, А.Г.Сидоренко, С.В.Колесник, В.В.Болотов	47-49
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПЛОДОВ АРОНИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ Д.В.Семёнов, А.П.Викторов	50-53
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПИНА НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ О.В.Кудина	54-58
ЦЕРЕБРО- И КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА МОДЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС Э.В.Супрун, С.Ю.Штырголь, А.М.Ищенко	59-63
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГИПОГЛЮКЕМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СБОРА "ФИТОГЛЮНОР" Е.Ю.Кошевая, Л.В.Яковлева, А.С.Болоховец, В.С.Кисличенко	64-67
АНТИАЛТЕРАТИВНОЕ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ В.А.Туляков	68-70