

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

---

 **К**ЛІНІЧНА  
**Ф**АРМАЦІЯ

---

CLINICAL  
PHARMACY

Том 10, №1. — 2006

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ У НОВІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ

*В.А.Візір, І.Л.Кечин*

Запорізький державний медичний університет

*Ключові слова: гіпертонічна хвороба; едніт; ректальні супозиторії з еналаприлом; добове моніторування артеріального тиску*

*Метою дослідження була порівнювальна оцінка ефективності 12-тижневої монотерапії еналаприлом у ректальних супозиторіях у хворих з гіпертонічною хворобою зі стенотично-оклюзійним ураженням прецеребральних артерій і еднітом у таблетках у еквідозі 20 мг. Досліджено 60 хворих з гіпертонічною хворобою без супутньої патології, при якому добове моніторування АТ проводили приладом АВРМ-04 фірми "Meditex" (Угорщина). Визначали коефіцієнт Т/Р (Р — піковий ефект, Т — залишковий ефект), який розраховувався загальноприйнятим способом після аплікації супозиторіїв та прийому таблеток у еквівалентній дозі 20 мг. Встановлено, що еналаприл у ректальних супозиторіях ефективно і рівномірно знижує артеріальний тиск при одноразовому добовому застосуванні у дозі 20 мг. Еналаприл у вигляді ректальних супозиторіїв при монотерапії протягом 12-ти тижнів чинить більш тривалий добовий гіпотензивний ефект у порівнянні з таблетками едніту в еквівалентній дозі.*

За останні 10 років у структурі смертності від цереброваскулярних ускладнень артеріальної гіпертонії (АГ) в Україні відзначається незмінний ріст, який досяг 78%. Епідеміологічні дослідження показують, що підвищення АТ вище 140/90 мм рт.ст. призводить до збільшення ризику розвитку ускладнень і росту смертності від церебральних і кардіальних ускладнень [2, 7]. Тривала АГ призводить до ураження органів-мішеней і, як наслідок, до розвитку хронічної гіпертонічної енцефалопатії, судинної деменції, гіпертензивного серця, ретинопатії і нефросклерозу [3, 9]. Це диктує необхідність застосування адекватної медикаментозної терапії, спроможної зменшувати кількісно і якісно тяжкість ускладнень АГ. У дослідженні ALLHAT доведена протективна роль еналаприлу у хворих на АГ групи високого ризику по відношенню до розвитку цереброваскулярних і кардіальних ускладнень АГ [7]. Проте в практичному аспекті залишається неясним ряд питань: чи необ-

хідне постійне зниження АТ, як воно впливає на перфузію життєво важливих органів, чи приводить активна гіпотензивна терапія до епізодів гіпотонії, зокрема в специфічний час (вечір, ніч, ранок) [10].

Методом, що дозволяє вирішити ці питання, є добове моніторування АТ (ДМАТ). Рекомендацій комітет з серцево-судинних і ниркових ліків при Управлінні з контролю за продуктами і медичними препаратами США (FDA) запропонував використовувати чисельний показник тривалості антигіпертензивної активності препарату, розрахований як відношення залишкової дії препарату (зниження АТ у період закінчення інтервалу дозування перед прийомом такої дози) до пікового гіпотензивного ефекту — так званий коефіцієнт *trough/peak* (Т/Р) [8]. Відповідно до рекомендацій FDA по ліцензуванню нових антигіпертензивних препаратів "антигіпертензивний препарат повинен зберігати свій піковий ефект наприкінці інтервалу дозу-

вання. Гіпотензивний ефект препарату в цей момент повинен бути не менше 1/2 або 2/3 пікового ефекту, тобто перевищувати 50%. За допомогою коефіцієнта Т/Р оцінюють стабільність ефекту зниження АТ протягом інтервалу між прийомами препарату і визначають тривалість його дії. Контролюється не тільки рівномірність ефекту зниження АТ, але й тривалість дії субстанції. Коефіцієнт Т/Р близький до 100% при однократному прийомі вказує на рівномірність зниження АТ протягом 24 год і підтверджує обгрунтованість такої кратності прийому. Низький Т/Р (менше 50%) свідчить про можливість підвищення варіабельності АТ, що збільшує ризик цереброваскулярних ускладнень АГ [3, 9].

Мета дослідження полягала в оцінці ефективності монотерапії еналаприлом у вигляді ректальних супозиторіїв з контрольованим вивільненням субстанції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії зі стенотично-оклюзійним ураженням прецеребральних артерій (ПЦА), яка виявляється помірною сумарною асиметрією швидкості кровообігу по контралате-

ральним ПЦА від 30 до 50% хоча б в одному басейні в порівнянні з еднітом у тій же дозі. Склад і технологія супозиторіїв з еналаприлом розроблені в ЗДМУ на кафедрі технології ліків під керівництвом професора В.А.Головкина.

### Матеріали та методи

Для вимірювання функціонально-морфологічних параметрів міокарда лівого шлуночка використовували еходоплерокардіограф Vivid-3 Expert (фірми "GM", США). Визначали товщину міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка та індекс маси міокарда лівого шлуночка за критеріями Пенсільванської конвенції, а також ультразвукову візуалізацію високого розрізнення прецеребральних артерій у режимі 2D [5]. Контролювали рівень креатиніну і концентрації іонів  $K^+$  у сироватці крові у динаміці лікування за допомогою автоаналізатора "Reflatron", Австрія. Показник пікової дії (P) визначали як мінімальний середньогодинний АТ у період передбачуваного максимального ефекту препарату за його фармакокінетичними властивостями (максимальна концентрація еналаприлату в плазмі крові в залежності від засобу введення) і віднімали з відповідного середньогодинного показника на фоні плацебо у цього ж пацієнта. Показник залишкової дії (T) визначали за останню годину до прийому препарату та у порівнянні з відповідним показником після прийому плацебо.

Моніторування АТ проводили з 8 до 8 год наступного дня. Піковий ефект спостерігався протягом 6-ої години (з 13 до 14 год), коли визначалася максимальна концентрація еналаприлату при таблетованому прийомі. Залишковий ефект розраховували за останню годину з 7 до 8 год наступного дня. При застосуванні ректальних супозиторіїв з еналаприлом показник P розраховували з 9 до 10 год від початку аплікації (відповідно до попередніх фармакокінетичних досліджень максимальний вміст еналаприлу і еналаприлату в плазмі визначався у цей проміжок часу). Коефіцієнт T роз-

раховувався, як і при прийомі таблеток через 23 год після аплікації супозиторіїв. Моніторування АТ здійснили за допомогою приладу АВРМ-04 фірми "Medi-tex" (Угорщина). У роботі були використані таблетки "Едніт" 20 мг ("Gedeon Richter", Угорщина) і супозиторії з еквівалентним вмістом субстанції еналаприлу тієї ж фірми у дозі 20 мг [1]. Програма моніторування АТ: кожні 15 хв вдень і 20 хв — вночі під час сну. Отримані дані аналізували за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення фірми-виготника приладу "АВРМ-04" [4].

Усього обстежено 60 хворих АГ із гіпертензивним серцем без супутньої патології, чоловіків і жінок порівну (індекс маси міокарда в чоловіків складав не менше  $150 \text{ г/м}^2$ ; у жінок — не менше  $140 \text{ г/м}^2$ . Асиметрія лінійної швидкості кровообігу по контралатеральних ПЦА у чоловіків у сумі складала  $44,5 \pm 8,13\%$ ; у жінок —  $41,32 \pm 7,10\%$ . Співвідношення показника "інтима-медія" у хворих обох груп становило не менше 1,25 і було класифіковане, як атеросклеротична бляшка [6].

Хворі були розділені на 2 групи за допомогою простого "сліпого" методу "закритих" конвертів [3]:

1-а група — 30 пацієнтів, які одержували едніт у дозі 20 мг/добу одноразово о 8 годині.

2-а група — 30 хворих, які одержували ректальні супозиторії із субстанцією еналаприлу в дозі 20 мг о 8 годині.

Субстанція еналаприлу була люб'язно надана фірмою-виробником таблеток "Едніт" ("Геден-Ріхтер", Угорщина).

Результати досліджень оброблені за допомогою методу непараметричної статистики з використанням критерію U. Розрахунок достатньої кількості спостережень у даній постановці експерименту проводили за методикою Бернса Фішера.

### Результати та їх обговорення

Дані ДМАТ, частоти серцевих скорочень і коефіцієнт T/P подані в таблиці. При аналізі даних,

отриманих при ДМАТ до початку лікування, у хворих обох груп реєструвалася стабільна АГ, при якій у більшому ступені підвищувався систолічний АТ. Відзначалася незначна варіабельність АТ у денний і нічний час, яка не досягає в обстежених хворих обох груп нормальних цифр ( $\approx 15\%$ ). Усереднені дані досліджуваних показників ДМАТ у хворих обох груп мало відрізнялися, що дало підставу проводити подальші дослідження з порівняльної гіпотензивної активності еналаприлу в досліджуваних лікарських формах у цього контингенту хворих.

Повторне моніторування АТ в обстежених хворих було проведено через 12 тижнів монотерапії.

Як видно з даних, наведених у табл., зниження АТ під впливом монотерапії лікарськими формами еналаприлу, що вивчалися, відзначалося по всіх досліджуваних показниках. Встановлено збільшення добового коливання систолічного і діастолічного АТ, розмах якого наблизився до нормальних розмірів. Динаміка зниження АТ була порівняна у хворих обох груп, проте коефіцієнт T/P був більш високим у хворих 2-ої групи, хворі якої приймали еналаприл у вигляді ректальних супозиторіїв, що свідчить про більш тривалий гіпотензивний ефект еналаприлу в даній лікарській формі. Збільшення коефіцієнту T/P складалося зі збільшення показника залишкової гіпотензивної дії (T) стосовно пікової дії, що підтверджує більш пролонговану гіпотензивну дію препарату в ректальній лікарській формі і дозволяє зменшити денну варіабельність АТ. Раніше було встановлено, що посилення денної варіабельності АТ збільшує ризик ураження органів-мішеней і розвиток кардіоваскулярних ускладнень [3, 9].

При доплерографічному дослідженні ПЦА асиметрія кровотоку була виявлена у всіх обстежених хворих. Асиметрії лінійної швидкості кровотоку сприяли атеросклеротичні зміни в біфуркації загальної сонної артерії (64%). У всіх хворих при дуплексній ехолокації внутрішніх сонних арте-

Таблиця

## Результати добового моніторингу АТ

Показник	Хворі, що одержували едніт, n=30				Хворі, що одержували супозиторії, n=30			
	АТ систо-лічний	АТ діасто-лічний	АТ сер.	ЧСС, уд/хв	АТ систо-лічний	АТ діасто-лічний	АТ сер.	ЧСС, уд/хв
Середнє значення	168,97±8,4* 143,32±7,81	101,9±8,4* 80,06±8,3	118,17±8,81 99,48±10,06	75,28±8,76 68,55±11,80	165,91±14,8* 137,48±15,01	104,9±12,4* 64,67±14,17	125,25±12,74* 78,94±14,21	76,34±6,35 77,10±7,65
Макс., мм рт.ст.	198,00±13,02* 167,00±11,07	109,00±9,23 102,00±14,02	131,67±10,02 118,33±6,12	121,00±11,6 107,00±8,94	192,00±11,2* 169,00±12,31	130,00±11,03 117,00±9,15	148,33±10,35* 131,00±8,26	106,00±14,03 95,00±9,12
Мін., мм рт.ст.	140,00±9,18* 91,00±7,56	73,00±5,23* 46,00±5,02	101,00±12,4* 61,67±7,03	79,00±5,6* 63,00±4,13	140,00±15,3* 88,00±5,14	82,00±4,01* 49,00±3,58	102,00±7,03* 63,00±4,13	69,00±4,19 61,00±1,32
Стандартне відхил.	6,29* 11,64	3,07* 10,96	2,41* 10,46		5,71 8,96	4,33* 14,17	3,99* 11,83	
Часовий індекс	98,92* 15,72	65,44* 21,96	92,42* 26,46		98,83* 7,31	61,35* 7,04	95,44* 7,80	
Добовий індекс	858,8±45,2*** 35,81±2,3	171,8±21,1** 30,28±3,48	376,9±36,1** 26,50±2,18		795,5±48,5** 27,58±1,23	462,7±11,0** 34,92±2,35	569,4*±21,3** 32,47±3,15	
Індекс площини	858,8±45,2*** 35,81±2,3	171,8±21,1** 30,28±3,48	376,9±36,1** 26,50±2,18		795,5±48,5** 27,58±1,23	462,7±11,0** 34,92±2,35	569,4*±21,3** 32,47±3,15	858,8±45,2*** 35,81±2,3
T/P	63	71			88	94		

Примітки:

- 1) в чисельнику — вихідні дані, в знаменнику — через 12 тижнів лікування;
- 2) \* — P<0,05;
- 3) \*\* — P<0,01;
- 4) \*\*\* — P<0,005.

рій відзначалося стовщення прошарку “інтима-медія” не менше  $1,58 \pm 0,01$ , пов’язане з атеросклеротичним ураженням локованої артерії у вигляді бляшки. За тяжкістю стенозування внутрішніх сонних артерій хворі обох груп практично не відрізнялися. При індивідуальному аналізі протоколів дослідження ДМАТ було встановлено, що денна варіабельність систолічного і діастолічного АТ більш виражена у хворих з асиметрією кровотоку понад 50% по контра-латеральних ПЦА.

Більш глибокі зміни судин очного дна сполучилися з більш вираженою вихідною добовою варіабельністю АТ, що спостерігалось і при асиметрії лінійної швидкості кровотоку в ПЦА, дослідженій у роботах інших авторів [9].

Під впливом 12-ти тижневої монотерапії еналаприлом у ректальних супозиторіях і еднітом відзначалося достовірне зниження АТ, яке полягає в зменшенні часу “навантаження тиском” (добовий індекс) денної і нічної нор-

ми. Особливо наочно зниження АТ спостерігалось при аналізі показника “індекс площі”. Спосіб введення препарату практично не впливав на показники АТ при ДМАТ. Нормалізація АТ супроводжувалася достовірним зменшенням ступеня асиметрії швидкості лінійного кровотоку у ПЦА в хворих обох груп. Так, середня лінійна швидкість кровотоку практично нормалізувалася у всіх обстежених хворих за рахунок зниження її при початково високому рівні (понад 25 см/с) і прискорення — при початково знижених цифрах (менше 17 см/с). Цей показник склав  $19,56 \pm 4,77$  см/с у хворих 1-ої групи і  $21,43 \pm 3,04$  см/с у хворих 2-ої групи. Подібні дані були отримані і при аналізі швидкісних показників кровотоку в хребцевих артеріях, із тією лише різницею, що нормалізація середньої лінійної швидкості кровотоку відбувалася в основному за рахунок прискорення діастолічної швидкості кровотоку, що дозволяє говорити про перебудову

турбулентного току крові в ламинарний.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що:

- еналаприл у новій лікарській формі у вигляді ректальних супозиторіїв ефективно і рівномірно знижує систолічний і діастолічний АТ при однократному застосуванні в дозі 20 мг субстанції в одному супозиторії;
- нормалізація АТ не супроводжується статистично значимою зміною частоти серцевих скорочень;
- еналаприл у новій лікарській формі у вигляді ректальних супозиторіїв при монотерапії протягом 12-ти тижнів виявляє більш тривалий гіпотензивний ефект у порівнянні з таблетками “Едніт” в еквівалентній дозі;
- застосування еналаприлу в обох лікарських формах не впливає на ліпідний, вуглеводний, електролітний і пуриновий обмін у хворих з гіпертонічною хворобою II стадії.

Виказуємо глибоку подяку завідувачу кафедри технології ліків ЗДМУ професору В.А.Головкіну за технічну допомогу у проведенні наших досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кечин І.Л. Пат. №4502 (Україна) — 2005 / Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, асоційованої з серцевою недостатністю.
2. Коваленко В.М. Сучасний стан кардіології в Україні та перспективи впровадження нових технологій діагностики і лікування //Тези наук. доп. 7 конгр. кардіол. України. — Дніпропетровськ, 2004. — С. 35-39.
3. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Под ред. В.Н.Коваленко. — К.: “Либідь”, 2002. — 504 с.
4. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Ханаев Б.А. Мониторирование артериального давления. — М., 1998. — 99 с.
5. Asmi M.N., Walsh M.J. A practical guide to echocardiography. — London, 1995. — 258 p.
6. Simon A.,Garipey J., Magnien J., Levenson L. //J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20, №3. — P. 159-169.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Reaseach Groop. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic //JAMA. — 2002. — Vol. 288, №5. — P. 2981-2997.
8. The Seventh Report of Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure //JAMA. — 2003. — Vol. 289, №6. — P. 2560-2572.
9. Transient ischemic attacks / Ed by S.Chaturvedi, S.Levine. — N.Y.: Blackwell Publishing, 2005. — 480 p.
10. Vasoactive drugs for acute stroke. The blood pressure in acute stroke collaboration (BASC). In Cochrane Library. — Oxford: Update Soft, 2002. — Iss. 4. — 87 p.

Адреса для листування: 69035, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26. Тел. (0612) 33-70-23.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2005 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату **“Цитрамон-Дарниця”** (табл.) виробництва ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна

Хвора (55 років) для зняття головного болю прийняла одноразово внутрішньо одну таблетку препарату “Цитрамон-Дарниця”. Після прийому у неї з’явилися набряк обличчя, висипання по всьому тілу. Був встановлений діагноз: медикаментозна алергія за типом набряку Квінке. Для корекції стану пацієнтки були застосовані: амінокапронова кислота, дексаметазон, семпрекс, тавегіл. Після проведеного лікування зазначені явища минули без наслідків. З анамнезу відомо, що подібний стан у хворої спричиняли аналгетики.

Інформація надійшла від Івано-Франківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

---

Просимо про виникнення будь-якої побічної дії при застосуванні ліків обов’язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18. Тел./факс (044) 268-25-00. E-mail: vigilance@pharma-center.kiev.ua. Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, відділ клінічної фармакології — відділ фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України.

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О.С.Чабанна, В.В.Медведев\*, О.О.Свинтозельський\*\*, Ю.О.Перехрест

Запорізька медична академія післядипломної освіти  
Медична санітарна частина №7 (м. Запоріжжя)\*  
Запорізький державний медичний університет\*\*

*Ключові слова: гіпертонічна хвороба; ішемічна хвороба серця; судинний ендотелій*

*Досліджені структурно-функціональні особливості артеріальних судин і їх зв'язок з формуванням ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ішемічною хворобою серця. Обстежено 57 хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця — основна група, 26 хворих на гіпертонічну хворобу I-II ступеня без ознак серцевої недостатності і клінічно значимої супутньої патології — друга група і 26 практично здорових осіб — контрольна група. Виявлені порушення метаболізму ліпідів, а також ендотеліальних вазоактивних факторів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця, що проявляється у збільшенні їх концентрації і активності фактора Вілебранда в плазмі крові. Вказані зміни метаболізму ендотеліальних вазоактивних факторів супроводжуються структурно-функціональними змінами артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця.*

За останні роки було накопичено велику кількість експериментальних та клінічних даних, що дозволило переглянути деякі аспекти патогенезу ішемічної хвороби серця (ІХС), гіпертонічної хвороби (ГХ), а також методів їх диференційованої терапії. Ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, а в особливості їх поєднаний перебіг характеризуються закономірним залученням у патологічний процес судинної системи й, у першу чергу, артеріальних судин [9]. При цьому важливу роль у змінах, що відбуваються в стінці артеріальних судин, відіграє функціональний стан судинного ендотелію, який саме і забезпечує механізми ініціації, прогресування патоло-

гічного процесу, а також розвитку ускладнень [10, 11].

Мета роботи полягала у дослідженні структурних та функціональних особливостей артеріальних судин і їх зв'язку з формуванням ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ, поєднану з ІХС.

### Матеріали та методи

В дослідження було включено 83 хворих, серед яких було 57 хворих на ГХ в поєднанні з ІХС — I група, 26 хворих на ГХ (I-II ступеня за класифікацією ВООЗ) без ознак серцевої недостатності і клінічно значимої супутньої патології — II група; третю — контрольну групу склали 26 практично здорових осіб; відомості про цих хворих наведені в табл. 1.

Усім хворим проводили ультразвукове доплерографічне дослідження магістральних артерій голови, а також загальне клініко-лабораторне обстеження, яке включало визначення вмісту в сироватці крові загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ). Для оцінки стану судинного ендотелію в усіх обстежених проводили визначення активності фактора Вілебранда (фВ) мікрометодом, за ристоміцин-індукованою агрегацією формалізованих тромбоцитів [5], концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) і ангіотензину-II (АТ-II) в плазмі крові методом імуноферментного аналізу із застосуванням наборів фірми "Peninsula Laboratories, Inc." (США); концентрації васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР) в плазмі крові визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів фірми "Cytimmune Sciences Inc." (США). Дослідження вазоактивної функції ендотелію артерій м'язового типу про-

**О.С.Чабанна** — аспірант кафедри терапії, фізіотерапії і курортології Запорізької медичної академії післядипломної освіти

**В.В.Медведев** — канд. мед. наук, завідувач терапевтичного відділення №1 медичної санітарної частини №7 (м. Запоріжжя)

**О.О.Свинтозельський** — асистент кафедри клінічної фармакології, фармації та фармакоterapiї Запорізького державного медичного університету

Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих**

Показник	I група, n=57	II група, n=26	III група, n=26
Вік, роки	45,3±5,8	47,2±4,3	44,2±4,1
Стать: чоловіки жінки	35 22	16 10	15 11
Тривалість захворювання, роки	7,2±2,4	6,8±1,9	-

Таблиця 2

**Показники ліпідограми і вміст ендотеліальних вазоактивних факторів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця**

Показник	I група, n=57	II група, n=26	III група, n=26
ХС, ммоль/л	7,3±0,4**	6,4±0,3	4,4±0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25±0,07	1,32±0,10	1,37±0,08
ЛПНЩ, ммоль/л	2,73±0,11**	2,36±0,15	2,28±0,12
ТГ, ммоль/л	3,62±0,12*/***	2,53±0,10	1,84±0,08
ЕТ-1, пг/мл	12,25±0,24*/***	9,15±0,37	5,27±0,12
ВЕФР, пг/мл	195,2±4,3**	181,2±5,2	142,9±8,0
АТ-II, пг/мл	31,9±0,57*/***	26,0±0,57	14,7±0,21

**Примітки:**

- 1) \* — достовірність різниці між групою хворих на ГХ в поєднанні з ІХС і II-ю групою при  $p < 0,05$ ;
- 2) \*\* і \*\*\* — достовірність різниці між групою хворих на ГХ в поєднанні з ІХС і контрольною групою при  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ .

водили методом веннозної оклюзійної плетизмографії на автоматичному плетизмографі "ЕМПА 2-01". Стан вазорегулюючої функції ендотелію оцінювали шляхом визначення коефіцієнта механочутливості (КМЧ) [2].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами параметричної статистики, представляючи результати як вибіркове середнє ± стандартна помилка середнього значення. Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою методу Стюдента, застосовуючи пакет прикладних статистичних програм "Microsoft Excel 97".

**Результати та їх обговорення**

Дані про стан метаболізму ліпідів і судинного ендотелію в обстежених нами групах представлені в табл. 2.

Як видно з даних, представлених у табл. 2, у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС відбулись достовірні зміни метаболізму ліпідів. При цьому порівняно з II-ю групою відмічається тенденція до збільшення вмісту ХС, ЛПНЩ, тенденція до зменшення вмісту ЛПВЩ і достовірне (в 1,43 рази), збільшення вмісту ТГ. Порівняно з контрольною групою в групі хворих на ГХ в поєднанні з ІХС відмічається збільшення вмісту ХС, ЛПНЩ і ТГ, які були достовірно відповідно в 1,66 рази, 1,20 рази і 2,00 рази більшими. Аналогічні зміни метаболізму ліпідів відмічаються також в інших дослідженнях [3, 8] і свідчать про збільшення атерогенного потенціалу крові. Зміни, виявлені у вмісті ендотеліальних вазоактивних факторів в основній групі, виразились в достовірно високому вмісті ЕТ-1 і АТ-II, які були відповідно в 1,34 рази і 1,23 рази більше, ніж у II-й

групі. Порівняно з контрольною групою вміст ЕТ-1, ВЕФР і АТ-II в основній групі був достовірно відповідно в 2,32 рази, 1,36 рази і 2,17 рази вищим. Дослідженню ролі змін метаболізму ендотеліальних вазоактивних факторів у механізмах розвитку ендотеліальної дисфункції присвячено багато робіт [1, 7]. Показане нами збільшення вмісту ендотеліальних вазоактивних факторів відмічається в роботах інших дослідників [5], де вказано зокрема на позитивний взаємозв'язок між вмістом ЕТ-1 і важкістю проявів стенокардії у хворих.

Активність фВ в основній групі становила  $142,8 \pm 10,6\%$ , маючи тенденцію до збільшення порівняно з II-ю групою, і була достовірно в 1,31 рази більше, ніж у контрольній групі, де активність фВ складала  $108,9 \pm 8,5\%$ . Важливість змін активності фВ як маркера ендотеліальної дисфункції показана при багатьох серцево-судинних захворюваннях [2, 4].

Значення КМЧ у групі хворих на ГХ в поєднанні з ІХС становило  $-28,85 \pm 2,16\%$  і було достовірно нижче порівняно з його значенням у II-й та контрольній групах, де КМЧ складав відповідно  $-21,73 \pm 2,35\%$  і  $-0,61 \pm 0,10\%$ . Отримані дані свідчать про порушення структурно-функціональних властивостей артеріальних судин і узгоджуються з даними інших дослідників [2, 3].

Аналіз взаємозв'язку між дослідженими в роботі показниками дозволив виявити наявність достовірного зв'язку між наступними парами показників ЛПНЩ — АТ-II ( $r=0,48$ ), ЛПНЩ — КМЧ ( $r=-0,62$ ), ТГ — КМЧ ( $r=-0,34$ ), АТ-II — КМЧ ( $r=-0,51$ ), ЕТ-1 — фВ ( $r=0,35$ ), фВ — КМЧ ( $r=0,28$ ).

Таким чином, у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС спостерігаються порушення метаболізму ліпідів, а також ендотеліальних вазоактивних факторів, що проявляється у збільшенні концентрації ЕТ-1, ВЕФР, АТ-II і активності фВ у плазмі крові та супроводжується структурно-функціональними змінами артеріальних судин, які характеризуються зниженням КМЧ у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. //Кардиол. — 2000. — №6. — С. 14-17.
2. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. //Кардиол. — 1997. — №7. — С. 41-46.
3. Мхітарян Л.С., Орлова Н.М., Євстратова І.Н. та ін. //Укр. кардіол. журн. — 2002. — №6. — С. 41-44.
4. Поливода С.Н., Черепок А.А., Серода Н.А. Методические подходы к определению активности фактора Виллебранда у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы //Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. статей. Вип. 4. — Запоріжжя, 1999. — С. 229-235.
5. Шелест А.Н. //Укр. кардіол. журн. — 2002. — №4. — С. 36-38.
6. Imbrogno S., Cerra M. C., Tota B. //J. Exp. Biol. — 2003. — Vol. 206. — P. 2675-2684.
7. Kim S., Imao H. //Pharmacol. Rev. — 2000. — Vol. 52. — P. 11-34.
8. Lacoste L., Lam J.Y., Hung J. et al. //Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 3172-3177.
9. Nomura S., Yamamura T., Yamamoto A. et al. //Cardiovasc. Risk Factors. — 1993. — Vol. 3. — P. 336-343.
10. Ross R. //New Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.
11. Taddei S., Salvetti A. //Clin. Exp. Hypertens. — 1996. — Vol. 18. — P. 32335-32344.

Адреса для листування: 69035, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26. Тел. (0612) 75-58-45.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 30.09.2005 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “Абактал<sup>®</sup>” (р-н д/ін. по 5 мл (400 мг) в амп.) виробництва “Lek d.d. Ljubljana”, Словенія

Хворій (39 років) з діагнозом хроніосепсис, вторинний хронічний безперервно рецидивуючий пієлонефрит у стадії загострення, хронічний правобічний паранефрит був призначений абактал<sup>®</sup> (внутрішньовенно по 5 мл 2 рази на добу). На 15-й хв введення препарату хвора поскаржилася на виражений головний біль, свербіння в ділянці введення, через 25 хв на передній внутрішній поверхні передпліч з'явилися множинні крапчасті висипання (у вигляді кропив'янки) незливного характеру з обмеженою локалізацією. Одночасно приймала розчин глюкози, кокарбоксілазу, АТФ. Абактал<sup>®</sup> було відмінено. Для корекції стану пацієнтки була призначена медикаментозна терапія: тавегіл, амінокапронова кислота, фуросемід. Після здійснених заходів зазначені явища минули без наслідків. З анамнезу відомо, що у хворої спостерігалася алергічна реакція після застосування лінкоміцину, циклоферону. Лікар також вважає, що на розвиток цієї реакції могла вплинути довготривала антибактеріальна терапія. Відомо, що у хворої спостерігається хроніосепсис протягом семи років.

Інформація надійшла від Івано-Франківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.



## **Редакційна колегія:**

К.М.Амосова, О.Г.Башура, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*),  
В.В.Болотов, В.С.Бондар, Л.М.Вороніна, М.Я.Головенко, І.С.Грищенко,  
В.І.Грищенко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзюк, І.Л.Дикий, С.М.Дроговоз,  
А.Б.Зборовский (Россия), І.А.Зупанець (**головний редактор**),  
В.М.Коваленко, О.М.Корж, О.М.Котенко (*директор видавництва*),  
В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, В.А.Насонова (Россия),  
І.М.Перцев, С.Б.Попов, І.М.Риженко, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,  
О.В.Стефанов, О.П.Тимошенко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман,  
В.П.Черних (**головний науковий консультант**), В.О.Шаповалова,  
Л.В.Яковлева (*заступник головного редактора*)

## **Редакційна рада:**

О.Я.Бабак, Н.Бакрачева (Болгарія), О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко,  
Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб,  
Л.О.Громов, J.Grassin (France), F.Dellmour (Austria), Н.В.Дєдх,  
З.Д.Димитрова (Болгарія), А.Kiev (USA), Т.Г.Калинюк, А.П.Картиш,  
В.С.Комар, О.О.Корж, В.І.Мальцев, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов,  
Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик,  
А.С.Свінціцький, В.О.Усенко, М.Б.Шегедин, М.І.Яблчанський

**У черговому випуску журналу представлений погляд на концепцію відповідального самолікування у сучасних умовах; надана стаття з комбінованої фармакотерапії гіпертензії та гіперліпідемії при синдромі інсулінорезистентності; наведені результати монотерапії артеріальної гіпертонії еналаприлом у новій лікарській формі та вивчення особливостей структурно-функціонального стану судин у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ішемічною хворобою серця. Представлена фармакоеконімічна оцінка непрямих витрат пацієнтів з хронічним гепатитом С у Болгарії. Надруковані оригінальні статті з результатами доклінічного вивчення нових лікарських препаратів.**

**Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.**

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол №8 від 21.03.2006 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА НЕПРЯМИХ ВИТРАТ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С

Зл.Димитрова, І.Тамр, Б.Нанчовска, М.Стефанова

Софійський медичний університет

Ключові слова: гепатит С; непрямі витрати; опитувальники

*Шляхом детального аналізу відповідей респондентів на питання опитувальників HLQ та HPQ була досліджена якість життя пацієнтів, які страждають на хронічний гепатит С, для лікування яких була застосована комбінована терапія — рибавірин +  $\alpha$ -інтерферон. Із застосуванням Osterhaus-методу були обчислені втрати проанкетованих пацієнтів від оплачуваної та неоплачуваної роботи.*

Матеріали включають дані анкетного опитування 42 пацієнтів, хворих на гепатит С, проведеного у багатопрофільній лікарні активного лікування (БЛАЛ) “Св. Ів. Рилски” (Софія), у ході якого використовувалися два опитувальники: HPQ та HLQ.

Були застосовані наступні методи: аналіз документів, анкетний аналіз, графічний аналіз та фармакоеконічний аналіз — Osterhaus-метод:

$$RP = \frac{HWs \times Dmo}{PWsx} \times (100\% - E_n)$$

де: RP — знижена продуктивність роботи;

HWs — відпрацьовані години (за один день) із симптомами захворювання;

Dmo — відпрацьовані дні (за один місяць) при незадовільному самопочутті;

%PWsx — процентна продуктивність при погіршеному стані здоров'я;

En — індивідуальна годинна ставка.

Клінічний матеріал — 55 пацієнтів з гепатитом С, котрі пройшли курс лікування у клініці з гастроентерології у БЛАЛ “Св. Ів. Рилски” (Софія). Використо-

вуючи анкетне опитування з використанням двох опитувальників HLQ (Health and Labour Questionnaire) та HPQ (Health and Work Productivity Questionnaire), ми оцінили непрямі витрати у результаті втрати хворими на гепатит С працездатності.

Дані, одержані за допомогою опитувальника HLQ, дають можливість визначити ефект від зайнятості, пов'язаний із захворюванням, у нашому випадку з гепатитом С. З врахуванням цих даних можуть бути оцінені затрати, спровоковані втратою працездатності при оплачуваній та неоплачуваній праці, і ці оцінки можуть бути використані при фармакоеконічному аналізі різних терапевтичних стратегій.

Анкетне опитування 55 пацієнтів, котрі пройшли курс лікування гепатиту С у клініці з гастроентерології, було проведено з використанням телефонної мережі, зокрема, телефонні номери були одержані від 47 з них. Під час цього анкетування 5 пацієнтів відмовилися брати в ньому участь, так що в кінцевому рахунку були зібрані та узагальнені відповіді лише 42 пацієнтів, які

становлять 76,36% від кількості усіх 55 хворих (рис. 1), що дали інформовану згоду включитися у дослідження.

Клінічний матеріал, на базі якого були проведені дослідження, стосується періоду з 1999 по 2004 р. З 42 пацієнтів найбільший процент — 33,4% складають ті, кому діагноз було поставлено у 2004 р., 21,43% — у 2003 р., 19% — у 2002 р., 14,28% — у 2001 р., 4,76% — у 2000 р. та 7,14% — у 1999 р. Через те, що у більшості хворих порівняно рано була ідентифікована HCV інфекція і не пройшло досить часу після діагностування гепатиту С, тільки у 9,52% пацієнтів були виявлені ускладнення внаслідок HCV інфекції.

Як видно з рис. 2, більшою є порівнювальна частка чоловіків — 59,52% по відношенню до жінок — 40,48%.

Вік осіб, задіяних у дослідженні, знаходився в межах від 18 до 65 років. Як у чоловіків, так і у жінок HCV інфекція більш часто зустрічається в осіб у віці 25-44 роки (76,20%) (рис. 3). Оскільки у більшості випадків це люди працездатного віку, то видається важливим розглянути втрату працездатності, обумовленої гепатитом С.

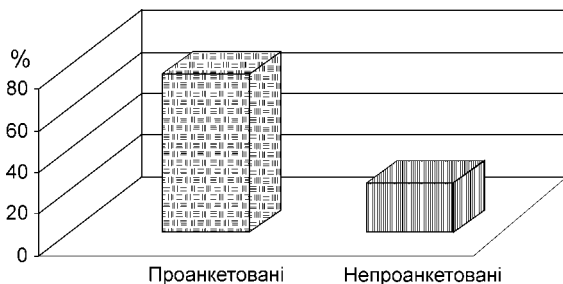


Рис. 1. Співвідношення проанкетованих та непроанкетованих пацієнтів

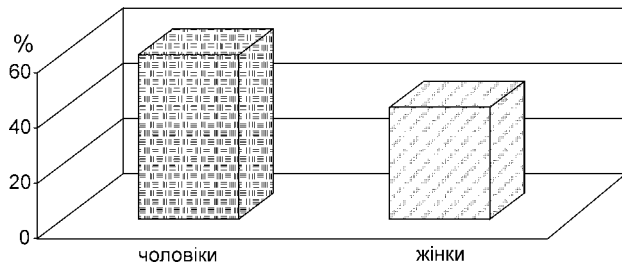


Рис. 2. Процентний розподіл учасників анкетування за статтю

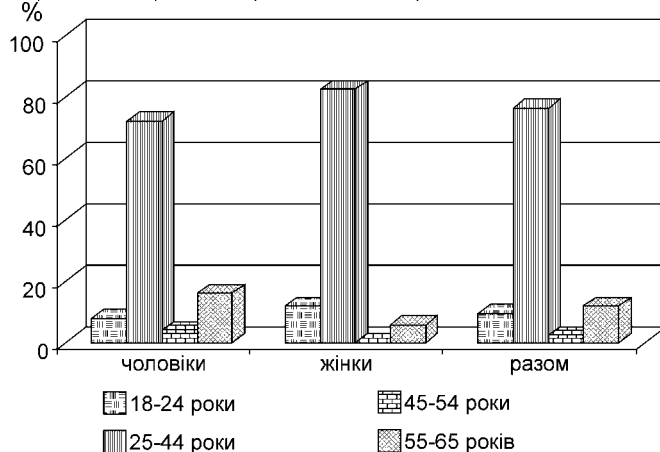


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за віковими групами та за статтю

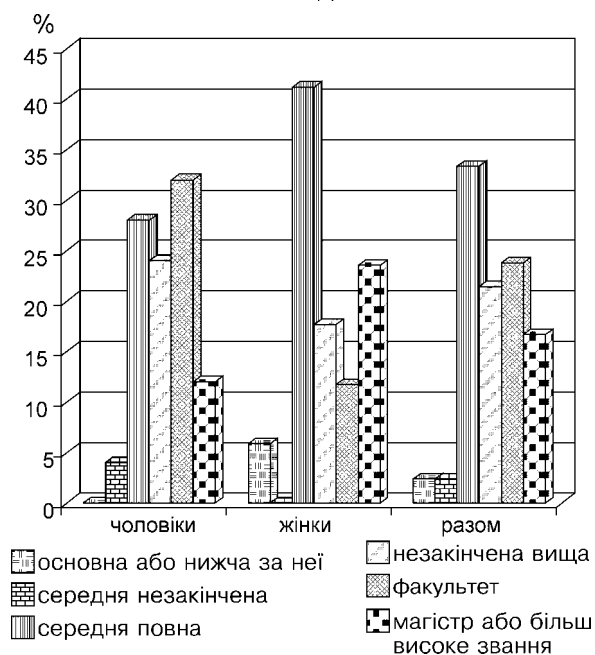


Рис. 4. Розподіл проанкетованих індивідів відповідно до одержаної освіти

З метою одержання більш чіткого уявлення щодо професійної участі у трудовій діяльності відповіді респондентів на питання опитувальника НРQ про їхню освіту були оброблені і представлені в процентному відношенні (рис. 4).

Переважають особи з середньою освітою, потім особи з вищою та незакінченою вищою освітою.

На підставі даних, одержаних із відповідей на запитання опитувальника НРQ, видно, що близько половини проанкетованих оцінює своє фізичне (47,62%) та психічне (45,24%) здоров'я як добре (табл. 1).

Дані про середній номінальний місячний дохід перед оподаткуванням представлені на рис. 5.

Майже порівну розподілені пацієнти у групах з номінальним місячним доходом 120-250 лв, 250-500 лв та 500-1000 лв. Відносна частка осіб з доходом, розмір якого перевищує 1000 лв, складає лише 6,25%.

На рис. 6 представлений процентний розподіл працюючих та непрацюючих осіб серед усіх проанкетованих.

Для того, щоб оцінити втрати від непрацездатності, важливого значення набуває визначення середньої кількості днів, протягом котрих хворі на гепатит С були відсутні на роботі впродовж цілого дня або його частини через поганий стан здоров'я або з інших причин. При аналізі результатів, одержаних після обробки анкет, з'ясувалося, що гепатит С є причиною пропуску цілого робочого дня у 18,75% хворих та причиною пропуску частини робочого дня у 6,25% хворих відповідно, а середня кількість днів, пропущених з причини поганого стану здоров'я за останні 28 днів, складала 2,84 повних робочих днів та 1 неповний день. Одночасно з цим була визначена і відсутність на роботі, викликана іншими причинами; при цьому було встановлено, що 12,5% обстежених пропускали цілі робочі дні, а 21,87% — лише частину робочого дня, а це, відповідно, у середньому становить 2 цілих дні і 2,86 неповних днів відсутності на роботі протягом останніх 28 днів. На протязі остан-

Таблиця 1

## Оцінка фізичного та психічного здоров'я хворими на гепатит С, %

Показник	Відмінно	Дуже добре	Добре	Задовільно	Незадовільно
Оцінка фізичного здоров'я у даний момент	7,14	28,57	47,62	14,29	2,38
Оцінка психічного здоров'я у даний момент	9,52	35,71	45,24	4,76	4,76

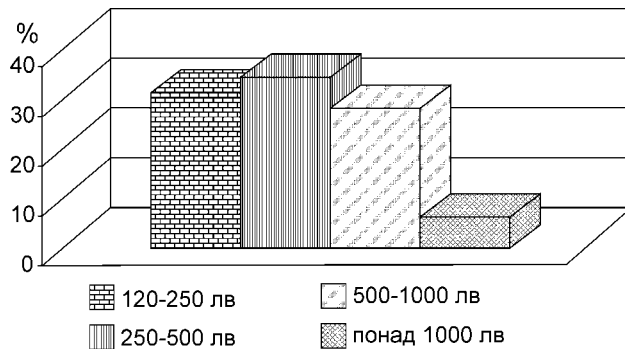


Рис. 5. Середній номінальний місячний дохід перед оподаткуванням осіб, які хворіють на гепатит С

ніх 12 місяців ніхто з усіх 32 індивідів не пропустив жодного робочого дня через нещасний випадок на виробництві, поранення або отруєння. На підставі відповідей на ці питання було встановлено, що гепатит С не є головною причиною відсутності хворих на роботі.

З метою оптимізації точної оцінки непрямих витрат проанкетовані особи повинні були також

відповісти і на запитання про те, як вони використовували протягом останніх 4 тижнів свій робочий час. З аналізу відповідей стає зрозуміло, що більший процент хворих на гепатит С використовує свій робочий час ефективно, за виключенням відповідей на запитання, які стосуються концентрації уваги та об'єму продукції. 68,75%, 56,25% та 50% хворих протягом незначної частини сво-

го робочого часу працювали, відповідно, недостатньо зконцентровано, уважно та зі зменшеною продуктивністю. Одночасно з цим у 96,8% від усіх 32 працюючих осіб, які взяли участь в анкетуванні, впродовж останнього місяця не було значних досягнень, невдач та нещасних випадків, котрі б викликали запізнення, завдали шкоди або спричинили виникнення невпевненості у роботі.

За шкалою від 0 до 10, де 0 означає найгірше, а 10 — відмінне виконання роботи, 46,87% з усіх проанкетованих оцінюють на 7 виконання більшістю службовців таких же завдань, як і їхні; 40,62% осіб ставлять оцінку 8 за своє звичайне виконання службових обов'язків на протязі останніх одного або двох років, а 31,25% проанкетованих оцінюють на 7 виконання своєї роботи протягом останніх 4 тижнів. На запитання, як вони оцінюють загалом виконання своїх обов'язків на протязі останніх 4 тижнів у порівнянні з виконанням іншими службовцями ідентичних службових обов'язків, з сімох можливих відповідей, вказаних у опитувальнику, 64,51% осіб відмічають відповідь "задовільно", 31,25% — "трохи краще" та 6,23% — "набагато краще".

На протязі останнього робочого тижня 32 проанкетовані пра-

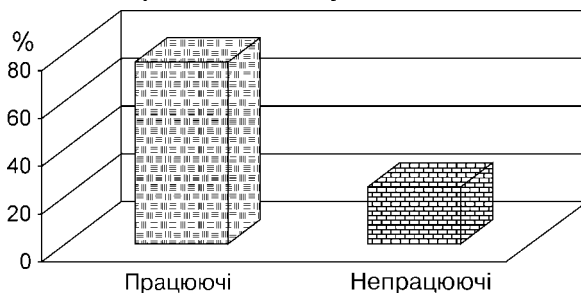


Рис. 6. Процентний розподіл працюючих та непрацюючих осіб

Таблиця 2

## Втрати за рахунок зменшеної продуктивності праці проанкетованих осіб, хворих на гепатит С, які були у працездатному стані

Кількість осіб	Відроблені години (НВс)	Відроблені дні (Дмо)	Процентна продуктивність при погіршеному стані здоров'я (%PWSx)	Індивідуальна годинна ставка (Ен)-лв	Зменшена продуктивність (РР)-лв
5	8	22	70	2,13	562,32
3	8	22	70	1,05	166,32
					728,64 — разом

Таблиця 3

**Втрати за рахунок зменшеної продуктивності праці проанкетованих осіб, хворих на гепатит С, які пропустили повні робочі дні або їх частину**

Кількість осіб	Відроблені години (НВс)	Відроблені дні (Дмо)	Процентна продуктивність при погіршеному стані здоров'я (%PWsx)	Індивідуальна годинна ставка (Ен)-лв	Зменшена продуктивність (РР)-лв
6	8	2,84	0	2,125	289,68
2	8	1,00	0	3,405	93,22
					382,90 — разом

цюючі особи у середньому працювали по 42 години на тиждень, у той час як роботодавці запланували 43-годинний робочий тиждень, отже втрата робочих годин за один тиждень не була дуже великою. Якщо помножити кількість робочих годин за один тиждень на чотири, то одержимо кількість годин роботи на протязі останнього місяця. Якщо брати до уваги і ті робочі дні, які були повністю або частково пропущені через поганий стан здоров'я, психічні або інші проблеми, то у середньому виходить, що кожен спеціаліст працював протягом 41,75 години на тиждень впродовж останнього місяця. Тільки 9,37% працюючих змінили своє місце роботи після того, як їм було встановлено діагноз гепатит С, через те, що при виконанні професійних обов'язків вони не могли реалізувати себе повною мірою.

Непрямі втрати від тривалої або у більшості випадків тимчасової непрацездатності негативно впливають не тільки на пацієнтів, а й на їхню сім'ю, оскільки зменшується кількість грошей, які вони одержують кожного місяця і використовують для сімейних потреб. З числа проанкетованих осіб 78,57% живуть зі своєю сім'єю, а 21,42% живуть самостійно. 73,80% опитаних мають у середньому по 2 дитини, середній вік яких складає 12,5 років, у той час як інші 26,20% зовсім не мають дітей.

Для визначення розміру втрат ефективності було використано широко застосований у літературі з фармакоєкономіки Osterhaus-метод. Цей метод дає можливість підрахувати збитки продуктивності як похідної від кіль-

кості днів за останні 4 тижні, відроблених при погіршеному стані здоров'я, від відроблених годин впродовж одного дня при погіршеному самопочутті та відсотка нормальної ефективності хворих, з якою вони працюють, коли почувують себе погано.

На підставі даних, одержаних після обробки результатів на запитання 4 опитувальника HLQ, як ми вже відмітили раніше, 8 осіб (25%) з 32 працюючих мали певні ускладнення у трудовому процесі через проблеми зі станом здоров'я. Оскільки ми знаємо усі необхідні параметри, які використовуються у Osterhaus-методі, то можемо вирахувати зменшену продуктивність проанкетованих осіб, хворих на гепатит С.

Дані табл. 2 показують, що для цих 8 осіб на протязі останнього місяця втрати за рахунок зменшення продуктивності їх роботи через погіршений стан здоров'я, коли вони могли працювати лише на 70% від їх нормальної ефективності, складають 728,64 лв.

Слід відмітити, що за допомогою Osterhaus-методу можна визначити втрати від зниження продуктивності через відносно зменшення ефективності індивідуального виконання завдань під час основного робочого часу, які у нашому випадку виражені у пропущених робочих годинах-еквівалентах і оцінюються у порівнянні з окремими працівниками (728,64 лв).

Якщо врахувати повні робочі дні або лише їх частину, які були пропущені через проблеми зі станом здоров'я, пов'язаним з гепатитом С, то тоді втрати, викликані зменшеною продуктивністю у 8 осіб як результат їх відсут-

ності на роботі, будуть наступними (табл. 3).

Для тих 8 осіб, які мають пропущені повні робочі дні або їх частину, втрати в результаті їх нереалізованої продуктивності у нашому випадку виражені у пропущених робочих годинах-еквівалентах та оцінені у порівнянні з роботою окремих працівників у грошовому еквіваленті і складають 383,40 лв.

Окрім втрат для окремих працівників, виражених у незаробленій трудовій винагороді, загальні втрати для фірми та суспільства у цілому в результаті відсутності виробленої продукції (внутрішнього бруто-продукту) ще більші.

**ВИСНОВКИ**

1. На гепатит С хворіють і чоловіки, і жінки, але процент чоловіків є більшим (59,52%), що підтверджується і наведеними у літературі даними.

2. Раннє діагностування вірусного гепатиту С у проанкетованих хворих і відносно невеликий відрізок часу, що минув з моменту встановлення діагнозу, є причиною того, що у 90,75% осіб, які брали участь в опитуванні, HCV інфекція не прогресувала і не викликала звичайних ускладнень хвороби (цирозу печінки (20%) та гепатоцелюлярної карциноми (5%), які зумовлюють тимчасову та тривалу непрацездатність).

3. При ефективній лікарській терапії із застосуванням препаратів  $\alpha$ -інтерферон та рибавірин пацієнти є працездатними, через захворювання не виходять на роботу дуже рідко, а оцінка їх загального стану здоров'я добра або дуже добра.

4. Вирахувані за Osterhaus-методом втрати за рахунок зменшення продуктивності через погіршення стану здоров'я проанке-

тованих осіб, хворих на гепатит С, складають 728,64 лв щомісячно для тих, хто був у працездатному стані, та 382,90 лв щомісячно для осіб, які пропустили повні робочі дні або їх частину.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Консенсус відносно діагнозу, лікування та обстеження хворих на хронічні вірусні гепатити. Болгарське наукове товариство з гастроентерології // *Болгарська гепатогastroентерол.* — 2004. — №1. — С. 11.
2. Міжнародний консенсус — конференція EASL з гепатиту С. Париж, 26-28 лютого 1999 // *Болгарська гепатогastroентерол.* — 1999. — №2. — С. 34-44.
3. Alter H.J., Seeff L.B. // *Semin. Liver Dis.* — 2000. — №20. — P. 17-35.
4. Brunt E.M. // *Hepathol.* — 2000. — №31. — P. 241-246.
5. Cropley I., Main J. // *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — №14. — P. 256-275.
6. Davis G.L., Lau J.Y.N. // *Hepathol.* — 1997. — №26 (suppl. 1). — P. 122S-127S.
7. Davis G.L., Albright J.E., Cook S. et al. // *Hepathol.* — 1998. — №28 (4, pt 2). — P. 390A.
8. Dienstag J.L. // *Hepathol.* — 1997. — №26 (3, Suppl. 1). — P. 68S-69S.
9. Dieterich D.T., Purow J.M., Rajapaksa R. // *Semin. Liver Dis.* — 1999. — №19 (suppl. 1). — P. 87-94.

Адреса для листування: Bulgaria, 1000 Sofia, 2, Dunau str.  
Phone +35929802659; Fax +35929879874.  
Faculty of Pharmacy of Sofia Medical University

Надійшла до редакції 10.01.2006 р.

## Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “Ципринол<sup>®</sup>” (р-н д/інф. по 100 мл (200 мг) у фл.) виробництва “KRKA d.d. Novo mesto”, Словенія

Хворій (20 років) з діагнозом хронічний катаральний необструктивний бронхіт, фаза загострення, позагоспітальна пневмонія в нижній частці правої легені, фаза неповної ремісії легкого перебігу, ДН І ст. був призначений ципринол<sup>®</sup> (внутрішньовенно крапельно по 100 мл 2 рази на добу). Через 8 годин після першого введення препарату відмічалось припухання верхньої губи та верхньої лівої повіки, які минули самостійно протягом дня. Після п'ятого введення препарату з'явилися висипання на обличчі, руках та ногах, які супроводжувалися свербіжем, водянисті виділення (прозорі) з носа, сльозотеча. Одночасно приймала фтивазид, бронхолітин, аскорбінову кислоту, вітамін Е. Ципринол<sup>®</sup> було відмінено. Зазначені явища минули без наслідків. З анамнезу відомо, що хвора має статус потерпілої внаслідок аварії на ЧАЕС (IV категорія). Лікар вважає, що це, можливо, могло вплинути на розвиток такої реакції.

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

Інформація надійшла від Івано-Франківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

# Доклінічні дослідження

## РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

**ГРОМОВ Л. О.**

*д. м. н., професор*

**ВІКТОРОВ О. П.**

*д. м. н., професор*

**ДРОГОВОЗ С. М.**

*д. м. н., професор,*

*член-кореспондент АНТК України*

**ДИКИЙ І. Л.**

*д. м. н., професор,*

*академік АНТК України*

**ЗУПАНЕЦЬ І. А.**

*д. м. н., професор*

**МОХОРТ М. А.**

*д. м. н., професор*

**СТЕФАНОВ О. В.**

*д. б. н., професор,*

*академік АМН України*

**ЯКОВЛЄВА Л. В.**

*д. ф. н., професор*



## ПОРІВНЯННЯ ДІЇ ТИМАЛІНУ ТА ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК НА ЕКСПРЕСІЮ МЕМБРАННИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛІМФОЦИТІВ НА ФОНІ $\alpha$ -ІНТЕРФЕРОНУ

Л.Е.Весніна, І.П.Кайдашев

Українська медична стоматологічна академія

Ключові слова: тималін; пептидний комплекс нирок;  $\alpha$ -інтерферон; лімфоцити; рецептори

Досліджено вплив тималіну на експресію мембранних рецепторів лімфоцитів периферійної крові на фоні дії  $\alpha$ -ІФН для порівняння з дією пептидного комплексу, отриманого з кіркової речовини нирок (ПКН). Тималін сприяв збільшенню експресії CD3, CD4 та HLA-DR, рівень яких на фоні попередньої обробки  $\alpha$ -ІФН був знижений, модулював перегрупування рецепторів. На відміну від тималіну ПКН вірогідно підвищував рівень експресії CD8 та CD72, більш інтенсивно стимулював експресію CD4, менш інтенсивно — CD3. Для ПКН характерно підвищення кількості кепів та петчів, тималін переважно стимулював утворення кластерів. У цілому в серії дослідів з тималіном зберігається загальна тенденція до змін, яка спрямована на відновлення зниженого під дією  $\alpha$ -ІФН рівня експресії поверхневих рецепторів лімфоцитів. Результати, отримані в даному дослідженні, підтримують загальну спрямованість дії тканинних регуляторних пептидів незалежно від їх походження (тималін — пептидний комплекс центрального походження, ПКН — периферичного), які поряд з класичними імуномодуляторами забезпечують взаємозв'язок клітин імунної системи та спеціалізованих клітин паренхіматозних органів. Результати досліджень механізмів дії ПКН дають підставу вважати, що цей препарат є перспективним для подальшого дослідження та використання в якості імуномодулятора.

Одна з найважливіших та актуальних проблем сучасної біології та медицини полягає в дослідженні ролі основних регуляторних пептидів у механізмах регуляції гомеостазу в нормі та патології. Дослідження останніх років свідчать, що головні системи, відповідальні за підтримку сталості внутрішнього середовища — нервова, ендокринна, імунна, мають єдиний механізм хімічної регуляції, ключові ланки якого — синтез та секреція клітинних медіаторів: пептидних гормонів і цитокінів [15].

Цитокіни, які продукуються переважно активованими клітинами імунної системи та частково іншими клітинами, виконують функції медіаторів міжклітинних взаємодій в імунних реакціях, процесах гемопоезу, розвитку запалення та міжсистемних взаємодіях, визначають певні клітинні проце-

си: виживаємість клітин, їх диференціювання, функціональну активність. До цитокінів відносяться інтерферони — противірусні цитокіни, які взаємодіють з високоафінними рецепторами на верхній клітині [12]. Через внутрішньоклітинні елементи сигнал передається до ядра, де активуються відповідні гени, під впливом яких в клітинах продукуються білки, що регулюють клітинні процеси [16, 17]. Так, інтерферони пригнічують експресію проонкогенів у пухлинних клітинах, відмінюють дію ростових факторів на пухлинні клітини, пригнічують геномну трансляцію при вірусній реплікації [7]. Цитокіни формують функціональну мережу, де діючи як синергісти або антагоністи, вони індукують секрецію один одного та модулюють склад поверхневих клітинних рецепторів [7].

В організмі імунокомпетентна клітина одночасно стає об'єктом впливу з боку специфічних ендогенних імуномодуляторів (цитокінів) та неспецифічних тканинних регуляторних пептидів, до яких належить пептидний комплекс нирок [10]. Показано, що пептидний комплекс нирок (ПКН), отриманий за оригінальним методом [1], впливає на активність модулює відповідь лімфоцитів та спленоцитів на мітогени та ІЛ-2 [10], змінює експресію мембранних рецепторів лімфоцитів [4]. Раніше в дослідженнях імуномодуючої дії ПКН та сполучення його ефектів з ефектами основних ендогенних імуномодуляторів були отримані дані, що ПКН притаманні властивості модулювати рівень експресії поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів, попередньо оброблених ІЛ-2 та гідрокортизоном [5, 6], відновлювати знижену під впливом  $\alpha$ -інтерферону ( $\alpha$ -ІФН) екс-



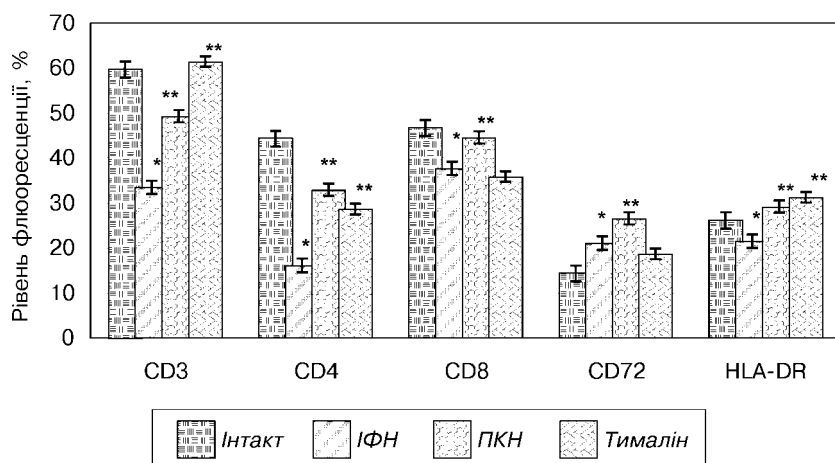


Рис. 1. Вплив тималіну та пептидного комплексу нирок на експресію поверхневих рецепторів лімфоцитів на фоні дії  $\alpha$ -ІФН. Розподіл по групах: інтакт — початковий рівень флюоресценції; ІФН — рівень флюоресценції при додаванні в суспензію лімфоцитів  $\alpha$ -ІФН; ПКН — рівень флюоресценції при додаванні в суспензію лімфоцитів пептидного комплексу нирок (0,05 мкг/мл) на фоні дії  $\alpha$ -ІФН; тималін — рівень флюоресценції при додаванні в суспензію лімфоцитів тималіну (0,05 мкг/мл).

пресію поверхневих антигенних детермінант [3].

Мета даної роботи — дослідити вплив пептидного комплексу, отриманого з тканин тимусу — тималіну [9], на експресію мембранних рецепторів різних субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові на фоні дії ( $\alpha$ -ІФН) для порівняння з дією ПКН.

### Матеріали та методи

Роботу проведено з використанням розробленого нами способу моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів за допомогою ПКН шляхом реєстрації зміни експресії мембранних рецепторів під впливом пептидів [13]. Пептидний комплекс нирок отримували із кіркової речовини нирок шляхом екстракції тканин нирок органічною галогенвмісною кислотою у присутності іонів цинку. В подальшому пептиди осаджували органічним розчинником з додатковим очищенням шляхом гель-фільтрації для виділення пептидів з молекулярною масою менше 10 кДа [1].

Тималін (“Завод медпрепаратів”, Санкт-Петербург) та ПКН додавали до клітин в дозі 0,05 мкг/мл (найбільш ефективна в даній серії) [3]. Ліофілізований лейкоцитарний  $\alpha$ -інтерферон для інтраназального використання (актив-

ність 1000 МО/мл, “Біофарма”, Київ) додавали в концентрації 100 МО/мл [2].

Суспензію мононуклеарів отримували з периферійної крові здорових донорів, стабілізованої гепарином (25 ОД/мл) центрифугуванням у градієнті густини фікол-тріомбаст ( $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$ ) з наступним відмиванням у фосфатно-сольовому буфері (рН 7,2) [11]. Лімфоцити в кінцевій концентрації  $(1-1,5) \cdot 10^6$ /мл культивували у середовищі 199 (“Sigma”) з додаванням 10% інактивованої телячої сироватки (“Bio Mark Inc”, Львів). Рівень життєздатності клітин у тесті з трипановим синім у середньому становив 95%.

Інкубацію клітин з препаратом  $\alpha$ -ІФН проводили протягом 1 год при 37°C. У дослідних пробах потім вводили тималін та ПКН і продовжували інкубацію за тих же умов протягом 1 год. Контроль — фосфатно-сольовий буфер.

Експресію антигенних детермінант лімфоцитів визначали в реакції непрямой імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл LT3 (CD3), LT4 (CD4), LT8 (CD8), 3F3 (CD72), LT-DR (HLA-DR) та кон’югованих з ФІТЦ анти-F(ab)<sub>2</sub> — антитіл (“Сорбент”, Москва).

Результати оцінювали на люмінесцентному мікроскопі “Лю-

мам Р-8”, визначаючи у відсотках кількість клітин з флюоресценцією. Окрім рівня флюоресценції визначали типи перегрупувань рецепторів у площині мембрани у вигляді кластерів (окремі невеликі групи рецепторів), петчів (більш упорядкована форма кластерів) та кепів (перегрупування у вигляді капелюшка) [8]. Морфологічний контроль клітин проводили у фазовому контрасті. Результати оброблені статистично з використанням t-критерію для попарно зв’язаних величин (Statistica for Windows 5.0).

### Результати та їх обговорення

У попередніх дослідженнях отримані дані стосовно пригнічення рівня експресії антигенних детермінант, переважно Т-клітин при додаванні  $\alpha$ -ІФН (рис. 1). Знижувалась не лише загальна кількість клітин, які експресували відповідні рецептори, зменшився також ступінь інтенсивності флюоресценції та розподіл клітин за інтенсивністю світіння, що, на наш погляд, є слідством зниження щільності рецепторів та їх спроможності до руху у площині мембрани [3]. Для В-клітин  $\alpha$ -ІФН діяв прямо протилежним чином — кількість CD72<sup>+</sup>-клітин з флюоресценцією збільшувалась, інтенсивніше відбувалось перегрупування рецепторів.

Додавання тималіну до клітин, преінкубованих з  $\alpha$ -ІФН, показало наступні результати: кількість клітин, які експресують CD3, вірогідно збільшилась у 1,84 рази (рис. 1), що супроводжувалось збільшенням формування кепів у 2,0 рази, петчів у 2,31 рази, кластерів у 1,55 рази ( $p<0,05$ ; рис. 2). Експресія антигенних детермінант CD4 під впливом тималіну збільшувалась в 1,79 рази ( $p<0,05$ ). Перерозподіл рецепторів характеризувався вірогідним збільшенням формування кластерів з  $2,0 \pm 2,0$  до  $14,4 \pm 3,97$ .

Тималін не викликав вірогідних змін експресії антигенних детермінант CD8 та CD72, але спостерігалось вірогідне перегрупування рецепторів — зниження кількості петчів з молекул C8 в 2,7

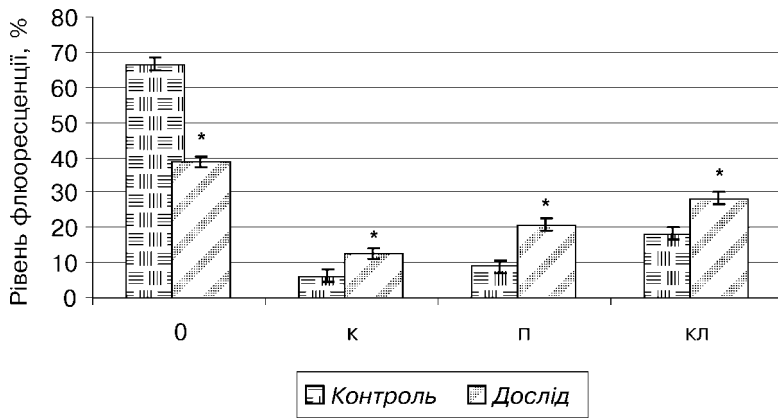


Рис. 2. Мембранна флюоресценція CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів при додаванні  $\alpha$ -інтерферону і при додаванні тималіну на фоні дії  $\alpha$ -інтерферону. Тут та на рис. 3 — досліджені групи: контроль — інкубація з  $\alpha$ -інтерфероном (100 МО/мл); дослід — інкубація з тималіном на фоні дії  $\alpha$ -інтерферону; 0 — клітини, у яких відсутня флюоресценція; к — кепи; п — петчі; кл — кластери.



Рис. 3. Мембранна флюоресценція HLA-DR<sup>+</sup>-лімфоцитів при додаванні  $\alpha$ -інтерферону і тималіну на фоні дії  $\alpha$ -інтерферону

рази, зниження кепів CD72 в 1,55 рази та поява кластерів.

Антигенні детермінанти HLA-DR під впливом тималіну підвищували експресію в 1,46 рази, вірогідно збільшувалась кількість кепів у 2,04 рази та кластерів у 2,32 рази (рис. 3).

Якщо порівняти з дією ПКН вплив на експресію поверхневих антигенних детермінант тималіну, стає помітним, що ПКН, на відміну від тималіну, вірогідно підвищував рівень експресії CD8 в 1,18 рази та CD22 — в 1,26 рази, більш інтенсивно стимулював експресію CD4 та менш інтенсивно — CD3 [3]. Найвні також відмінності в перегрупуванні рецепторів — якщо для дії ПКН було характерне підвищення кількості перш за все кепів та петчів, то тималін переважно стимулював утворення кластерів. Слід зауважити, що в серії дослідів з

тималіном зберігається загальна тенденція до змін, спрямована на відновлення зниженого під дією  $\alpha$ -ІФН рівня поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів.

Нами було зроблено припущення, що зниження під впливом  $\alpha$ -ІФН експресії антигенних маркерів CD3, CD4, CD8, які відносяться до суперродини імуноглобулінів, що надходять на поверхню мембрани із ендосомального компартменту клітини як і молекули ГКГС I класу, пояснюється можливим впливом  $\alpha$ -ІФН на етапи біосинтезу та транспортування на мембрану цих рецепторів [3]. Тималін та ПКН сприяли збільшенню загальної кількості клітин, які експресують на мембрані досліджені антигенні детермінанти, впливали на щільність рецепторів окремих клітин, стимулювали рухливість рецепторів у площині мембрани, полегшуючи формування кепів, петчів, кластерів.

Результати попередніх досліджень тонких механізмів дії ПКН дозволили запропонувати мембраноопосередкований механізм дії, який реалізується за рахунок як рецепторних, так, можливо, і нерепторних механізмів [3]. Ми вважаємо, що і ПКН, і тималін можуть стимулювати появу рецепторів, які до цього були заглиблені в мембрану або можуть впливати на процеси синтезу та транспортування на мембрану нових рецепторних молекул. Мембраноопосередкований механізм імуномодулюючої дії пептидних речовин узгоджується з можливістю змінювати перебіг ранніх етапів активації імунокомпетентних клітин за рахунок вірогідної модуляції активності ключових ферментів сигнальної трансдукції [3]. Не виключений також і прямиий вплив пептидних речовин на саму мембрану, коли занурені в ліпідний матрикс молекули регуляторних пептидів отримують можливість взаємодії з експонованими в товщині мембрани сайтами різних білків [14].

Здатність впливати на рецепторний апарат клітини та, відповідно, змінювати функціональний стан клітин є важливим аспектом імуномодулюючої дії пептидних речовин. Результати, отримані у цьому дослідженні, підтримують загальну спрямованість дії тканинних регуляторних пептидів незалежно від їх походження, так, зокрема, це стосується тималіну — пептидного комплексу центрального походження та ПКН — пептидного комплексу периферичного походження.

У цілому пептидні речовини ендogenousного походження поряд із класичними імуномодуляторами забезпечують взаємозв'язок клітин імунної системи та спеціалізованих клітин паренхіматозних органів. Слід зауважити, що тималін вже з успіхом використовується у клінічній практиці як імуномодулюючий препарат, а результати досліджень механізмів дії пептидного комплексу нирок дають підставу вважати, що цей препарат є перспективним для подальшого дослідження та використання в якості імуномодулятора.

## ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 10180А Україна. А 61 К 37/00. Спосіб одержання біологічно активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію / І.П.Кайдашев, О.В.Катрушов //Промислова власність. — 1996. — №3. — С. 3.1.76-3.1.77.
2. Авдеева Ж.И., Медуніцын Н.В., Крылов О.Р. и др. //Иммунол. — 1987. — №4. — С. 82-85.
3. Боброва Н.О., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. та ін. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами / Під ред. І.П.Кайдашева. — Полтава: Полімет, 2004. — 216 с.
4. Весніна Л.Э., Кайдашев И.П. //Иммунол. — 1998. — №4. — С. 13-16.
5. Весніна Л.Э., Кайдашев И.П. //Иммунол. — 1999. — №6. — С. 36-39.
6. Весніна Л.Э., Кайдашев И.П. //Иммунол. — 2000. — №2. — С. 17-21.
7. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. //Гематол. и трансфузиол. — 2000. — Т. 45, №4. — С. 45-49.
8. Иммунология: В 3-х т. — Т. 1 / Под ред. У.Пола. — М.: Мир, 1987-1988. — 476 с.
9. Иммунология гормонов тимуса / Под ред. Ю.А.Гриневича, В.Ф.Чеботарева. — К.: Здоров'я, 1989. — 152 с.
10. Кайдашев И.П. //Биополимеры и клетка. — 1995. — Т. 11, №5. — С. 61-74.
11. Лимфоциты. Методы / Под ред. Дж.Клауса. — М.: Мир, 1990. — 392 с.
12. Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. //Успехи соврем. биол. — 2001. — Т. 121, №6. — С. 589-603.
13. Пат. 53122А Україна 7 А 61 К 35/23. Спосіб моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів / Л.Е.Весніна, І.П.Кайдашев №2002032132; Заявл.: 18.03.2002. Опубл.: 15.01.2003. — Бюл. №1.
14. Рыбальченко В.К. //Пробл. физиол. гипоталамуса. — 1987. — Вып. 21. — С. 76-79.
15. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. //Успехи соврем. биол. — 2002. — Т. 122, №2. — С. 190-203.
16. Li Y., Batra S., Sassano A. et al. //J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280, Is. 11. — P. 10001-10010.
17. Tanabe Y., Nishibori T., Su L. et al. //The J. of Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P. 609-613.

Адреса для листування: 36024, м. Полтава,  
вул. Шевченка, 23. Тел. (0532) 57-19-78.  
Українська медична стоматологічна академія

Надійшла до редакції 29.08.2005 р.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ, ПРОТИШЕМІЧНОЇ, НООТРОПНОЇ ДІЇ НН-103, ЕМОКСИПІНУ, ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ПІРАЦЕТАМУ ПРИ РЕПЕРФУЗІЙНИХ УШКОДЖЕННЯХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

*І.В.Сидорова, І.Ф.Бєленічев, С.І.Коваленко, Н.В.Бухтіярова, Н.О.Нєстерова*

Запорізький державний медичний університет

*Ключові слова: ішемія-реперфузія; оксидативний стрес; неврологічний статус; когнітивний дефіцит; антиоксидантна, протиішемічна та ноотропна активність*

*У щурів після 30-хвилинної оклюзії загальних сонних артерій на 120 хв реперфузії в головному мозку посилюються процеси окиснювальної модифікації білка, гіперпродукції NO, знижується активність антиоксидантної системи, активуються процеси гліколізу, пригнічується синтез АТФ. На першу, максимально третю добу після ішемії посилюються порушення неврологічного статусу і прояви когнітивного дефіциту. Введення щурам до моделювання ішемії НН-103 (25 мг/кг), емоксипіну (100 мг/кг), тіотриазоліну (50 мг/кг) і пірацетаму (250 мг/кг) приводить до поліпшення процесів біоенергетики, обмеження пошкоджувальної дії окисного стресу у тканинах головного мозку, послаблення розвитку неврологічного дефіциту, поліпшення процесів навчання і пам'яті, що свідчить про їх захисний ефект у реперфузійному періоді. Сполука НН-103 по ряду показників, які характеризують антиоксидантну та протиішемічну дію, перевищує ( $p \leq 0,05$ ) тіотриазолін та пірацетам і співставима з емоксипіном, а по силі антиамнестичної дії перевершує ( $p \leq 0,05$ ) тіотриазолін, емоксипін і пірацетам.*

Ішемічний інсульт займає важливе місце в структурі cerebrovasкулярних захворювань і є однією з головних причин смертності та інвалідизації дорослого населення [20]. У хворих, які перенесли інсульт, окрім неврологічного дефіциту розвивається депресія, порушення когнітивних функцій [6]. При ішемічному інсульті спостерігається порушення біоенергетичних процесів, обміну іонного гомеостазу клітини, глутаматна "ексайтотоксичність", підвищення гіперпродукції NO, розвиток оксидативного стресу, аноксична деполаризація клітини [6, 16, 18, 23-25].

У теперішній час здійснюється пошук та створення "подвійних ліків" (twin drugs) — сполук з декількома фармакофорними групами [17], які б поєднували у собі протиішемічну, антиоксидантну та ноотропну дію, з метою створення на їх основі препаратів для лікування мозкових інсультів. При цьому необхідною вимогою до да-

них препаратів є захисна дія не тільки в період ішемії, але й у реперфузійному періоді, коли більш виражені порушення функцій головного мозку. У результаті досліджень, проведених останнім часом на кафедрах фармацевтичної хімії та фармакології ЗДМУ, було синтезовано та виявлено у результаті віртуального та традиційного фармакологічного скринінгу похідне 4-гідразинохіназоліну (НН-103), яке проявляє високу антиоксидантну, антиамнестичну, церебропротективну активність [7, 10, 11].

З врахуванням цього метою даного дослідження є вивчення ефективності НН-103 при гострій ішемії-реперфузії головного мозку у порівнянні з відомими нейропротекторами (тіотриазоліном, пірацетамом, емоксипіном).

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 100 білих щурах лінії Вістар ва-

гою 200-220 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Гостру ішемію-реперфузію головного мозку моделювали шляхом білатеральної оклюзії загальних сонних артерій протягом 30 хв на фоні артеріальної гіпотензії (пентамін 20 мг/кг) [9]. Операцію проводили під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг). Досліджувані препарати вводили перорально безпосередньо перед операцією: НН-103 у дозі 25 мг/кг, пірацетам — 250 мг/кг, емоксипін — 100 мг/кг, тіотриазолін — 50 мг/кг. Для оцінки динаміки порушень поведінки у тварин використовували комплекс методів, які застосовуються у нейропсихофармакології [3]. Неврологічний дефіцит у тварин визначали по шкалі stroke index М.С.МсGrow [21, 22]. Тяжкість стану визначали по сумі відповідних балів. Тварин тестували на 1, 3 та 7 добу експерименту.

Крім того, оцінювали орієнтовно-дослідницьку активність тварин у тесті "відкрите поле" на 1, 3 та

Таблиця 1

**Вплив досліджуваних препаратів на показники енергетичного обміну головного мозку тварин у реперфузійний період (120 хв), n=60**

Група тварин	АТФ, мкмоль/г	Лактат, мкмоль/г	Піруват, мкмоль/г	Малат, мкмоль/г
Інтактні тварини (несправжньо-оперовані)	2,77±0,17	2,67±0,16	0,22±0,03	0,38±0,01
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку	1,82±0,11	5,14±0,11	0,14±0,01	0,22±0,02
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + НН-103	2,54±0,13***	3,11±0,10***	0,20±0,01*	0,37±0,01***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + емоксипін	2,67±0,12***	2,97±0,11***	0,20±0,02*	0,40±0,02***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + пірацетам	2,12±0,09	6,21±0,07	0,17±0,02	0,23±0,06
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + тіотриазолін	2,43±0,07*	3,23±0,09*	0,18±0,01	0,31±0,02*

Примітки:

1) \* — достовірна відмінність до контролю ( $p \leq 0,05$ );

2) \*\* — достовірна відмінність до групи тварин, які одержували пірацетам ( $p \leq 0,05$ ).

7 добу експерименту. У тварин протягом 3 хв реєстрували горизонтальну (кількість пересічених квадратів), вертикальну (кількість “стійок”) і дослідницьку активність (кількість заглядань у нірки). На 7 добу експерименту проводили оцінку здатності тварин до навчання і запам'ятовування оверсивного стимулу у тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [5]. Навчання проводили на 7 добу експерименту, а через 24 год після нього визначали латентний час заходу у темну камеру. Також визначали кількість тварин, які не зайшли у темну камеру.

Через 120 хв після гострої ішемії головного мозку частину тварин виводили з експерименту (етамінал-натрій 40 мг/кг). У тварин для біохімічних досліджень забиралися лобові частки кори великих півкуль. Енергетичний обмін мозку оцінювали за вмістом АТФ, лактату, пірувату і малату [1, 2]. Про активність вільнорадикального окиснення (ВРО) судили по накопиченню альдегідних і карбоксильних продуктів окисної модифікації білка [12]. Стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом маркера оксидативного стресу —  $\alpha$ -токоферолу і активністю супероксиддисмутази (СОД) [13]. Про продукцію оксиду азоту судили за активністю NO-синтази

і накопиченням стабільних продуктів NO —  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  [4].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми “Biostat”.

### Результати та їх обговорення

Біохімічні дослідження тканин мозку тварин показали, що в ранній реперфузійний період спостерігалися виражені порушення біоенергетики головного мозку — гальмування реакцій у циклі Кребса, активація анаеробного гліколізу і гіперпродукція лактату, зменшення вмісту АТФ (табл. 1). Погіршення енергетичного статусу головного мозку відбувалося на фоні зниження активності антиоксидантної системи (СОД і  $\alpha$ -токоферол) і підвищення активності NO-синтази і гіперпродукції NO (табл. 2). Подібні зміни приводять до розвитку оксидативного стресу [4, 15]. Проявом оксидативного стресу на 120 хв реперфузії головного мозку є зниження рівня  $\alpha$ -токоферолу в 1,6 рази і збільшення вмісту продуктів окисної модифікації білка — альдегідних і карбоксильних груп у 2-2,5 рази.

Введення досліджуваних препаратів безпосередньо перед накладанням лігатури обмежує лактатацидоз, збільшує продукцію ма-

лату і пірувату, підвищує рівень АТФ у ранній реперфузійний період (табл. 1). При цьому НН-103, емоксипін, тіотриазолін збільшували продукцію АТФ за рахунок інтенсифікації аеробних реакцій, а пірацетам — за рахунок анаеробного окиснення. Найбільш достовірні зміни стосовно контролю спостерігалися в групах, що одержували НН-103, емоксипін та тіотриазолін. Причому НН-103 і емоксипін вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) перевищували пірацетам за рядом показників.

Досліджувані препарати проявляють значну антиоксидантну активність, обмежуючи ушкоджуючу дію оксидативного стресу в ранньому реперфузійному періоді (табл. 2). Найбільшу активність проявляли НН-103 і емоксипін, які знижували ступінь окисної модифікації білка (альдегідні продукти на 32,2% і 22,5% відповідно, а карбоксильні продукти на 46,5% і 38,7% відповідно).

Антиоксидантний ефект НН-103 та емоксипіну пов'язаний не тільки з реактивацією СОД (на 84,6% і 94,6% відповідно), але і зі зниженням утворення пероксинітриду за рахунок інгібування активності NO-синтази (на 37,6% і на 33,1% відповідно) та утворення NO (зниження  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  на 50% і 46,6% відповідно). Причому по-

Таблиця 2

**Вплив досліджуваних препаратів на показники антиоксидантної системи та вільнорадикального окиснення головного мозку тварин у реперфузійному періоді (120 хв), n=60**

Група тварин	СОД, у.о./мг білка/хв	α-токо- ферол, мкмоль/г тканини	Окисна модифікація білка		NO-синтаза, пмоль/мг білка/хв	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/г тканини
			альдегідні продукти, у.о./г білка	карбоксильні продукти, у.о./г білка		
Інтактні тварини (несправжньооперовані)	280,6±11,6	4,87±0,61	10,6±0,09	0,51±0,07	82,7±4,8	7,24±0,06
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку	117,6±9,8	3,08±0,57	21,7±0,11	0,98±0,09	235,7±18,9	18,8±0,71
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + НН-103	253,1±8,7*	4,00±0,71*	14,7±0,12***	0,52±0,07***	146,8±16,8***	9,6±0,1***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + емоксипін	267,2±10,0*	3,88±0,23	16,8±0,10*	0,60±0,04***	157,0±7,2***	10,6±0,11***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + пірацетам	202,6±12,6*	4,00±0,31*	18,6±0,14	0,89±0,02	200,1±17,0	12,0±0,11*
Тварини через 30 хв ішемії го- ловного мозку + тіотриазолін	188,6±9,8	3,28±0,34*	20,6±0,11	0,97±0,04	210,8±15,7	14,2±0,13

Примітки:

1) \* — достовірна відмінність до контролю (p≤0,05);

2) \*\* — достовірна відмінність з групою тварин, які одержували пірацетам (p≤0,05).

дібна ланка в механізмі антиокси-  
дантної дії емоксипіну відмічалась  
авторами і при інших модельних  
патологіях [4].

Антиоксидантний ефект тіотри-  
азоліну був нижче і складався з  
позитивного впливу на фрагмен-  
ти антиоксидантного захисту моз-  
ку (СОД і α-токоферол), а також  
безпосередньої взаємодії з актив-  
ними формами кисню (АФК) [2].  
Отримані дані показують, що вплив

тіотриазоліну на NO-синтазу у  
ранній реперфузійний період не-  
значний (табл. 2) і характеризу-  
ється зниженням стабільних ме-  
таболітів NO (p≤0,05) на 36,0%,  
що припускає стосовно його анти-  
оксидантної дії вплив на ONOO<sup>-</sup>.  
Пірацетам проявляє антиокси-  
дантну активність тим нижчу, чим  
вище зазначені речовини.

Подальше дослідження пове-  
дінки тварин, які перенесли іше-

мію головного мозку на протязі  
30 хв, показали, що в реперфу-  
зійному періоді летальність у кон-  
трольній групі склала 30% на 3-ю  
добу експерименту. Введення  
НН-103 і емоксипіну запобігало  
загибелі тварин, а при введенні  
тіотриазоліну і пірацетаму леталь-  
ність складала 10% і 20% на 1-у  
добу експерименту (табл. 3).

Дослідження тварин по шкалі  
stroke-index М.С. McGrow показа-

Таблиця 3

**Вживаність тварин у різні терміни реперфузійного періоду, n=60**

Група тварин	Всього тварин	Вживаність тварин, %		
		1 доба	3 доба	7 доба
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку (контроль)	10	80	70	70
Інтактні тварини (несправжньо- оперовані)	10	100*	100	100
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + НН-103	10	100*	100*	100***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + емоксипін	10	100	100*	100*
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + пірацетам	10	90	90*	90*
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + тіотриазолін	10	80	80	80

Примітки:

1) \* — достовірна відмінність до контролю (p≤0,05);

2) \*\* — достовірна відмінність до групи тварин, які одержували пірацетам (p≤0,05).

Таблиця 4

**Оцінка неврологічного дефіциту тварин у різні терміни реперфузійного періоду за шкалою С.Р.МсГроу, n=60**

Група тварин	Термін спостереження		
	1 доба	3 доба	7 доба
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку (контроль)	1,80±0,06	0,00±0,00	0,00±0,00
Інтактні тварини (несправжньооперовані)	3,87±1,22	6,22±2,37	3,00±0,10
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + НН-103	2,10±0,87***	2,87±0,92***	0,70±0,10***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + емоксипін	2,25±0,92***	3,27±1,62***	0,80±0,10***
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + пірацетам	3,57±1,20	4,57±0,70*	1,20±0,10*
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + тіотриазолін	3,88±1,32	5,00±1,77	1,80±0,10*

Примітки:

- 1) \* — достовірна відмінність до контролю (p<0,05);  
 2) \*\* — достовірна відмінність до групи тварин, які одержували пірацетам (p<0,05);  
 3) \*\*\* — достовірна відмінність до групи тварин, які одержували тіотриазолін (p<0,05).

Таблиця 5

**Оцінка орієнтовно-дослідницької активності тварин у різні терміни реперфузійного періоду, n=60**

Доба	Тварини через 30 хв ішемії головного мозку (контроль)	Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + НН-103	Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + емоксипін	Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + тіотриазолін	Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + пірацетам	Інтактні тварини (несправжньооперовані)
1	Кількість горизонтальних рухів (3 хв)					
	16,2±4,8	20,6±7,2	21,7±8,8	16,8±7,8	12,6±6,2	38,1±6,7
	Кількість вертикальних рухів (3 хв)					
	2,6±0,03	4,8±0,7***	4,8±0,7***	2,56±0,70	2,6±0,4	13,8±3,2
3	Кількість заглядань у нірки (3 хв)					
	1,1±0,5	3,6±0,6*	2,4±0,3*	2,0±0,3*	1,2±0,3	10,6±0,8
	Кількість горизонтальних рухів (3 хв)					
	8,6±0,31	22,8±9,2	20,6±7,0	17,2±6,2	13,6±7,8	44,6±9,2
7	Кількість вертикальних рухів (3 хв)					
	1,4±0,02	5,2±0,6***	5,0±0,4***	3,7±0,8*	2,6±0,7	16,2±4,2
	Кількість заглядань у нірки (3 хв)					
	0,8±0,3	4,8±0,7***	4,0±0,6***	3,66±0,6***	1,7±0,2	14,8±0,9
7	Кількість горизонтальних рухів (3 хв)					
	11,0±0,9	40,0±3,8***	37,6±4,0***	36,1±2,3*	29,6±4,3*	46,7±10,4
	Кількість вертикальних рухів (3 хв)					
	7,8±0,7	19,6±0,7***	16,0±0,5***	15,2±0,6*	13,6±0,7*	18,2±7,6
7	Кількість заглядань у нірки (3 хв)					
	5,4±0,8	14,0±1,0***	14,2±1,4***	13,6±2,6***	7,8±0,6	14,7±1,2

Примітки:

- 1) \* — достовірна відмінність від контролю (p<0,05);  
 2) \*\* — достовірна відмінність від групи тварин, які одержували пірацетам (p<0,05).

Таблиця 6

**Оцінка відтворення умовної реакції пасивного уникання у тварин на 8 добу реперфузійного періоду, n=60**

Група тварин	Латентний період заходу до темної камери, с
Інтактні тварини (несправжньооперовані)	257,1±19,0
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку (контроль)	46,2±3,7
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + НН-103	140,6±11,8 <sup>*****</sup>
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + емоксипін	125,6±12,7 <sup>*****</sup>
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + тіотриазолін	90,6±8,8 <sup>*</sup>
Тварини через 30 хв ішемії головного мозку + пірацетам	62,8±6,2 <sup>*</sup>

Примітки:

- 1) \* — достовірна відмінність від контролю ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* — достовірна відмінність від групи тварин, які одержували пірацетам ( $p \leq 0,05$ );
- 3) \*\*\* — достовірна відмінність від групи тварин, які одержували тіотриазолін ( $p \leq 0,05$ );
- 4) \*\*\*\* — достовірна відмінність від групи тварин, які одержували емоксипін ( $p \leq 0,05$ ).

ло, що тварини контрольної групи мають неврологічні симптоми легкого і середнього ступеня тяжкості з максимальною кількістю балів на 3 добу (6,22 бала) і зі зниженням на 7 добу експерименту (табл. 4). Разом з тим у всіх контрольних тварин навіть на 7 добу не відбувалося повного зникнення неврологічної симптоматики, що відзначалося авторами, які також проводили дослідження на даній моделі [3, 9]. Застосування НН-103 і емоксипіну приводило до достовірного зниження неврологічного дефіциту на 1 добу спостереження не тільки до контрольної групи, а і до групи, тварини якої одержували пірацетам. До 3 доби спостереження у тварин, які одержували НН-103 і емоксипін, прояв неврологічного дефіциту був достовірно нижчим, ніж у групах, де тварини одержували пірацетам та тіотриазолін.

Застосування тіотриазоліну послабляло прояв неврологічного дефіциту ( $p \leq 0,05$ ), починаючи з 3 доби спостереження, з максимальним проявом нейропротективного ефекту на 7 добу (табл. 4). Повне зникнення неврологічної симптоматики під впливом тіотриазоліну також не спостерігалось. Позитивний ефект піраце-

таму відзначався тільки на 7 добу ( $p \leq 0,05$ ).

У тесті "відкрите поле" позитивний вплив ( $p \leq 0,05$ ) був відзначений з I-ої доби спостереження у тварин, які одержували НН-103 і емоксипін. Захисна дія тіотриазоліну ( $p \leq 0,05$ ) відмічалась із 3 доби експерименту (табл. 5).

Дослідження процесів навчання і пам'яті на моделі УРПУ показало наявність у тварин контрольної групи когнітивного дефіциту, який виявлявся у зниженні латентного періоду в 5,5 разів. НН-103 нормалізував пам'ять у тесті УРПУ у тварин з ішемію головного мозку, причому антиамнестичний ефект НН-103 був вищим, ніж в інших досліджуваних препаратів ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 6).

Таким чином, захисний ефект НН-103 на моделі двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій з реперфузією у щурів виявляється у прискоренні відновлення поведінкових і когнітивних показників вищої нервової діяльності. При цьому практично всі показники поведінки під впливом НН-103 поліпшувалися або навіть нормалізувалися. Сполука НН-103 не поступається емоксипіну за антиоксидантною та протиішемічною дією, за зниженням неврологічного дефіциту і поліп-

шенням рухової активності, але більш виражено впливає на функції пам'яті. НН-103 по ряду показників, які характеризують антиоксидантну та протиішемічну активність, а також по відновленню неврологічного і когнітивного дефіциту перевищує тіотриазолін і пірацетам.

Аналізуючи отримані результати фармакологічної дії НН-103 у реперфузійний період і з огляду на раніше отримані дані [10, 11, 14], можна припустити, що в основі її захисної дії лежать антиоксидантні властивості, які приводять до зниження окисної модифікації білка і гіперактивності NO-синтази, гальмування утворення АФК, а також до позитивного впливу на біоенергетичні процеси у тканинах мозку. Можна припустити, що НН-103 обмежує ушкоджуючу дію оксидативного стресу на білкові фрагменти мембрани нейронів, які реалізують інформаційні процеси (рецептори, іонні канали, ферменти) [15, 21, 26]. Необхідно відмітити, що тим самим досліджувана сполука знижує порушення у генерації і проведенні потенціалу дії (як уздовж нервових волокон, так і при взаємодії нейромедіатора з рецептором) і, в остаточному підсумку, зменшує прояв неврологічного і когнітивного дефіциту в умовах ішемії і особливо у період реперфузії, коли активація вільнорадикальних процесів максимально виражена.

#### ВИСНОВКИ

1. У щурів після 30-хвилинної оклюзії загальних сонних артерій на 120 хв реперфузії в головному мозку підсилюються процеси окисної модифікації білка, гіперпродукції NO, знижується активність антиоксидантної системи, активуються процеси гліколізу, пригнічується синтез АТФ. На першу, максимально третю добу після ішемії підсилюються порушення неврологічного статусу і прояви когнітивного дефіциту.

2. Введення щурам, до моделювання ішемії, НН-103 (25 мг/кг), емоксипіну (100 мг/кг), тіотриазоліну (50 мг/кг) і пірацетаму (250 мг/кг) приводить до поліп-



шення процесів біоенергетики, обмеження пошкоджувальної дії окисного стресу у тканинах головного мозку, послаблення розвитку неврологічного дефіциту, поліпшення процесів навчання і

пам'яті, що свідчить про їх захисний ефект у реперфузійному періоді.

3. Сполука НН-103 по ряду показників, які характеризують антиоксидантну і протиішеміч-

ну дію, перевищує ( $p \leq 0,05$ ) тіотриазолін і пірацетам і співставима з емоксипіном, а по силі антиамнестичної дії перевищує ( $p \leq 0,05$ ) тіотриазолін, емоксипін і пірацетам.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. //Лаб. дело. — 1988. — №11. — С. 41-46.
2. Беленічев І.Ф. Дослідження антиоксидантних властивостей в ряду похідних п'яти- та шести-членних азагетероциклів і визначення їх ефективності при ішемії головного мозку: Автореф. дис. ... докт. біол. наук. — К., 2003. — 35 с.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 348 с.
4. Болдырев А.А., Куклей М.Л. //Нейрохирургия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.
5. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
7. Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленічев И.Ф. и др. //Современные проблемы токсикологии. — 2004. — №1. — С. 7-14.
8. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. //Экспер. и клин. фармакол. — 2004. — Т. 67, №5. — С. 13-16.
9. Клименко В.Н., Беленічев И.Ф., Башкин И.Н. и др. //Клин. хирургия. — 1993. — №12. — С. 50-52.
10. Сидорова И.В., Нестерова Н.А., Беленічев И.Ф. и др. //Biomed. and biosoc. anthropol. — 2004. — №3. — С. 113-115.
11. Сидорова И.В. //Патология. — 2004. — Т. 1, №1. — С. 57-61.
12. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. — 272 с.
13. Чевари С., Чаба И., Сеней Й. //Лаб. дело. — 1988. — №11. — С. 678-681.
14. Сидорова И.В., Беленічев И.Ф., Коваленко С.І. та ін. //Ліки. — 2004. — № 5-6. — С. 45-51.
15. Auroma O. //Exp. Physiol. — 1999. — Vol. 8, №6. — P. 291-295.
16. Boldyrev A., Johnson P., Carpenter D. //Resent Res. Devel. Comp. Biochem. Physiol. — 2000. — Vol. 1, №4. — P. 91-103.
17. Broughton H.B. //Current Opin. in Chem. Biol. — 1997. — Vol. 1. — P. 392-398.
18. Chiueh C. The neurobiology of NO and OH. — N. Y.: Acad. Sci., 1994. — 265 p.
19. Culeasi M. //J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, №14. — P. 12589-12593.
20. Ginsberg M.D., Bogousslovsky J. Cerebrovascular Diseases. — Cambridge: Blackwell, 1998. — 486 p.
21. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases. — London: St. Lucia: OICA, 1999. — 410 p.
22. Halliwell B., Gutteridge J.M. Free radicals in biology and medicine. — Oxford: Clarendon Press, 1985. — 346 p.
23. McGrow C.P. //Arch. Neurol. — 1977. — Vol. 34, №6. — P. 334-336.
24. Nakazawa H., Genka Ch. //Jap. J. Physiol. — 1996. — Vol. 46, №2. — P. 15-32.
25. Olanov C.W. //Trends Neurosci. — 1993. — Vol. 16, №3. — P. 439-444.
26. Packer L. Oxidative stress and Aging. — Oxford: Clarendon Press, 1995. — 426 p.

Адреса для листування: 69035, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26. Тел. (0612) 33-50-07.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 07.11.2005 р.

## ПОГЛЯД НА КОНЦЕПЦІЮ ВІДПОВІДАЛЬНОГО САМОЛІКУВАННЯ У СУЧАСНИХ УМОВАХ

*О.П.Вікторів, О.В.Матвєєва, В.П.Яйченя*

Державний фармакологічний центр МОЗ України

*Ключові слова: самолікування; необхідність; наслідки; лікар; провізор; комплаєнтність*

*Висвітлений стан розвитку відповідального самолікування в Україні у сучасних умовах, представлені позитивні та негативні аспекти цього явища. Визначені умови безпечного розвитку самолікування, роль у цьому процесі лікаря, провізора, пацієнта та взаємовідносин між ними. Висвітлена проблема рецептурного і безрецептурного відпуску лікарських препаратів у аптеці. Обґрунтовано ставлення авторів до таких складників успішного самолікування, як рівень підготовки лікарів, провізорів, рівень освіти пацієнтів та їх комплаєнтність, також проаналізований вплив деяких факторів, які впливають на розвиток самолікування, а саме: реклами лікарських препаратів у засобах масової інформації, рівня матеріального забезпечення населення тощо. Проведений аналіз безпечності самолікування в Україні за даними відділу фармакологічного нагляду.*

Самолікування існує відколи людство дізналося про лікувальні чинники і навчилася їх використовувати. У теперішній час зазвичай поняття самолікування асоціюється з небезпекою застосування лікарських засобів (ЛЗ). Однак корекція здоров'я в такий спосіб не завжди є небезпечною. Більше того, вона може бути з успіхом здійснена, коли потрібно швидко та ефективно усунути симптоми захворювань, які не потребують медичної консультації, зокрема нежиття, гіпертермії, головного, зубного болю тощо. Самолікування може статися у нагоді в разі лікування легкого перебігу деяких захворювань, особливо в умовах, коли не вистачає матеріальних ресурсів та медичних працівників, що сприяє зниженню зростаючого навантаження медичних установ. Самолікування доцільне також у віддалених від лікувальних установ районах, куди утруднений доступ медичних працівників.

Однак самолікування може бути безпечним тільки за виконання наступних умов:

- по-перше, мають бути чітко визначені стани і захворювання, при яких самолікування можливе або повністю виключене;
- по-друге, консультація лікаря повинна бути вирішальною у формуванні відповідального самолікування кожного пацієнта;
- по-третє, фармацевт (провізор) не може надавати рекомендацій щодо лікування тих захворювань, які потребують консультації лікаря, та проводити серйозну корекцію медикamentозної терапії, призначеної лікарем, навіть за проханням пацієнта;
- по-четверте, потрібно вирішити проблему доброякісної реклами та інформації про ліки, які відпускаються без рецепта лікаря.

Якщо пацієнту проводиться фармакотерапія в умовах стаціонару, то зазвичай цей процес є переважно безпечним, адже здійснюється під наглядом лікаря та інших медичних працівників і є контрольованим лікуванням. А яким є лікування в амбулаторних умо-

вах? Особливо, коли йдеться про такі захворювання, як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба, ревматоїдний артрит тощо? Можливо, його можна назвати різновидом відповідального самолікування, коли з певною періодичністю хворий відвідує лікаря, той призначає ліки, контролює стан здоров'я пацієнта і покладається на його сумління стосовно виконання порад до їх наступної зустрічі. Отже, у проміжках між відвідуванням лікаря хворий з хронічною патологією здійснює не що інше, як контрольоване, відповідальне самолікування, навіть, якщо мова йде про використання рецептурних препаратів, які призначив лікар. За цих обставин багато залежить від свідомості та сумлінності хворого, тобто його комплаєнтності або найближчого його оточення — родичів, опікунів тощо.

Останнє певною мірою залежить від культурного рівня населення, а також ефективності інформації, яку може отримати пересічний громадянин щодо ефективного застосування ліків в умовах відповідального самолікування. Суттєвою у цьому має бути роль сімейного лікаря, інститут якого ще тільки запроваджується в Україні.

**О. П. Вікторів** — доктор мед. наук, професор, керівник відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України, завідувач відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Інституту кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска АМН України (м. Київ)

Зрозуміло, що надзвичайно серйозним порушенням принципів лікування є можливість безконтрольного придбання та самопризначення пацієнтами таких груп біологічно активних ЛЗ, як сучасні антибіотики, гормональні, серцево-судинні та інші засоби. А це — зовсім інший вид самолікування. Поза сумнівом, зазначені ЛЗ повинні призначатися і відпускатися виключно при консультації та лише за рецептом відповідного за фахом лікаря. Зазвичай людина сподівається на швидкий результат лікування, і якщо препарат не допоміг сьогодні чи завтра, то виникає спокуса його замінити на інший, а досить вільний відпуск препаратів в аптеці це дозволяє зробити. Щодо антибіотиків, то такий підхід сприяє швидкому розвитку резистентності мікроорганізмів і згодом жоден антибіотик не допомагатиме або призводитиме до специфічних системних, органних, клітинних ускладнень. Відносно гормональних препаратів, то їх призначення можливе тільки після дослідження гормонального фону пацієнта з урахуванням вікових, статевих та інших особливостей організму. Без цього використання гормонів може призвести до серйозних, іноді незворотних порушень організму. Безконтрольна заміна препаратів, що впливають на серцево-судинну систему, може стати причиною погіршення стану пацієнта, розвитку таких серйозних ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, гемостатичні порушення тощо. Отже, питання, які ЛЗ повинні призначатись лікарем для відпуску пацієнтам в аптеці за рецептом, а які — без, потребує чіткого визначеного обґрунтування з урахуванням даних доказової медицини.

Зростанню рівня побічних реакцій (ПР) при самолікуванні сприяє ряд чинників, які містять у собі постійну небезпеку його подальшого неконтрольованого поширення.

По-перше, це соціальне розшарування суспільства, що безперечно впливає на підходи до лікування, коли не кожен хворий в змозі звернутися до лікаря.

По-друге, візит до лікаря не завжди є запорукою успішного лікування, адже результат лікування також залежить від здатності пацієнта сприймати інформацію, яка надається лікарем.

Як продемонстрували результати дослідження, проведені у 1993 р. у США серед різних верств населення, 20-31% не здатні правильно зрозуміти, коли заплановано їх наступний візит до лікаря. 21-23% не в змозі прочитати інструкцію (листок-вкладиш) для застосування ЛЗ та оцінити показання звичайного термометра. 24-58% не розуміють, що означає прийом ліків натщесерце. 12% пацієнтів взагалі неправильно розуміють зміст рецепта. Отже, при призначенні хворому ЛЗ лікар має переконатися у тому, що пацієнт добре засвоїв наступні найважливіші положення:

1) з якою метою призначений даний ЛЗ;

2) яким чином (скільки разів на добу, в який спосіб — внутрішньо, зовнішньо, ректально тощо) хворий буде приймати призначений ЛЗ. Адже недотримання рекомендацій лікаря веде до того, що майже 11% пацієнтів похилого віку потрапляють у стаціонари внаслідок порушення режиму прийому ЛЗ;

3) чого і коли (як з боку ефективності, так і з боку можливої побічної дії) слід очікувати пацієнту, адже реальні прогнози мають допомогти йому запобігти розчаруванню та передчасному припиненню лікування.

Більш забезпечені верстви населення намагаються дотримуватися порад лікаря і застосовують препарати, призначені лікарем. Але рекомендація лікаря лише на 8,8% впливає на рішення пацієнта, який ЛЗ придбати в аптеці. А ось вплив провізора на цей процес сягає 59%. Потрапивши в аптеку і ознайомившись з вартістю деяких ліків, хворі прагнуть замінити дороговартісні препарати на дешевші. В цій ситуації слухними є рекомендації аптекаря замінити один препарат на інший, якщо вони містять одну й ту ж діючу речовину. Наприклад, едніт на

еналаприл, бактрим на бісептол і т.п. Але фармацевт чи провізор не повинен коригувати призначене лікування без погодження з лікарем, надаючи пораду замінити препарат однієї фармакологічної групи на ЛЗ іншої групи. Прикладом може бути заміна норваску на тенорик, сумамеду на ампіокс. Ми не ставимо під сумнів професіоналізм працівників аптечної галузі, але фармацевт чи провізор не має права займатися лікувальною роботою. Та, на жаль, такі ситуації зустрічаються дуже часто.

Стосовно основної кількості хворих, то їх матеріальний рівень життя повинен бути кращим. Вони зазвичай відмовляють собі в адекватному лікуванні, адже не завжди в змозі дотримуватися порад лікаря. Саме вони надають перевагу самолікуванню. Переважно це люди похилого віку з хронічними захворюваннями, які мають власні стійкі переконання щодо лікування, що на 34,9% впливає на їх вибір в аптеці. Вони також прислухаються до рекомендацій знайомих, що 27,9% обумовлює придбання медикаментів. На зростання рівня самолікування у зв'язку з економічними негараздами безперечно впливає погіршення в останні роки якості та скорочення обсягів медичної допомоги. Значного поширення набули платні послуги, які при відсутності медичного страхування обмежують своєчасний доступ до них значної частини пацієнтів.

Однак наслідки самолікування досить непередбачувані. Якщо порівняти частоту виникнення алергічних ПР ЛЗ, то при лікуванні в стаціонарі частота їх виникнення коливається в межах 34-77% (за даними відділу фармаконагляду Центру, 2003 р.), а при самолікуванні становить 84,3%. Загалом ПР ЛЗ, що спостерігаються при самолікуванні хворих, розподілилися наступним чином (рис.).

Знизився і рівень загальної культури населення. Все більшою популярністю у читачів користується "бульварна" преса. Це відразу було помічено і використано маркетингологами з метою "легкої" рек-

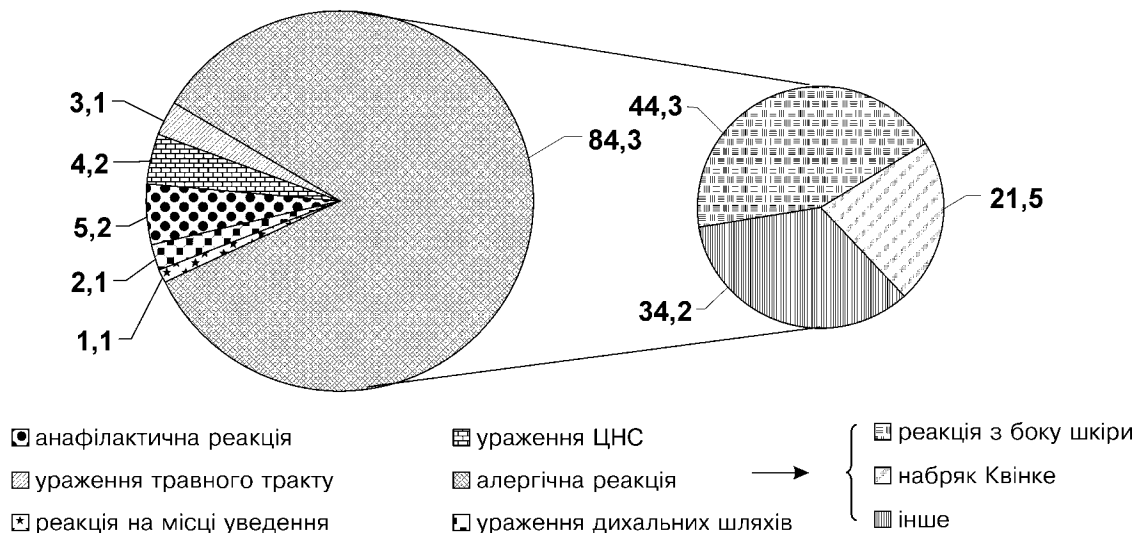


Рис. Відсоток виникнення побічних реакцій лікарських засобів при самолікуванні

лами лікарських препаратів. Коли фахівці читають повідомлення про препарати, які публікуються у такого штибу виданнях, в очі кидається заангажованість цих публікацій, недостатній рівень інформативності та об'єктивності. "Міфологізація" ліків явище давнє, а якщо ще створене підґрунтя пресою, теле- та радіопередачами, то в пацієнта зникають будь-які сумніви щодо прийняття рішення і початку самолікування. Потребують пильної уваги та відповідної корекції ті відомості, які отримує глядач у телепередачах про здоров'я, що транслюються по центральному і місцевих телеканалах. Слід більше уваги приділяти безпеці застосування ліків, а не молекулярним механізмам їх дії, що навряд чи цікаво та зрозуміло пересічному громадянину. Щоб зменшити ризик від застосування ЛЗ, потрібно розповідати глядачеві про те, як правильно приймати препарат: зранку чи ввечері, до чи після їжі; чим запивати та в яких об'ємах; з якими ліками препарат сумісний, а з якими ні; які продукти слід виключити з раціону, а яким повинна надаватися перевага в період застосування ЛЗ. Такого типу телепередачі не повинні містити прихованої реклами ліків, яка також може сприяти початку самолікування.

Одне із болючих питань радіо, телебачення та преси — реклама

лікарських препаратів. Згідно з "Законом про рекламу" (далі — Закон) з певними застереженнями дозволяється реклама лише тих ЛЗ, які відпускаються без припису (рецепта) лікаря. Забороняється реклама ЛЗ, які вживаються та розповсюджуються тільки за приписом (рецептом) лікаря.

Створити ідеальну рекламну продукцію про ЛЗ досить важко, враховуючи усі вимоги законодавчого акту. І тому ми часто стаємо свідками порушень Закону.

Іноді в рекламному ролик лікаря або особа, яка його імітує, розповідає про успіхи лікування тим чи іншим препаратом, його виключну ефективність та безпечність. В той час, як Закон забороняє участь лікарів та інших професійних медичних працівників, а також осіб, зовнішній вигляд яких імітує зовнішній вигляд лікарів, при створенні реклами. Також забороняється розміщення відомостей, які можуть справляти враження, що за умови вживання ЛЗ консультація з фахівцем непотрібна, що ефект від вживання ЛЗ є гарантованим. Реклама не повинна містити посилання на конкретні випадки вдалого застосування ЛЗ, рекомендації або посилання на поради медичних працівників, науковців, медичних закладів та організацій щодо рекламованої продукції, спеціальних виявлень подяки, вдячності, листів, уривків з них із рекомендаціями,

розповідями про застосування та результати дії рекламованого товару, зображень і згадок імен популярних людей, героїв кіно-, теле- та анімаційних фільмів, авторитетних організацій.

У рекламі про ЛЗ не повинно бути посилань на ЛЗ як на найбільш ефективні, найбільш безпечні, виняткові щодо відсутності ПР, порівнянь з іншими ЛЗ з метою посилення рекламного ефекту. У зв'язку із зазначеним привертає увагу наступний приклад. Дуже хитрим був "маркетинговий трюк" при рекламі препарату "Фестал". Цей ролик транслювався після того, як пройшла по телебаченню реклама на препарат "Мезим-форте". Симпатична пані розповідала глядачеві, що фестал є чудовим засобом при порушенні травлення, до того ж він дешевше. Далі глядач бачив на екрані упаковку без назви, характерного маркування. Її зовнішній вигляд не викликав жодних сумнівів, що це ... Здогадалися?

Або інформація по радіо про новий, надзвичайно ефективний протипухлинний препарат. Зрозуміло, що йдеться про лікування онкологічної патології, а згідно з Законом реклама ЛЗ не може містити посилання на терапевтичні ефекти стосовно захворювань, які не піддаються або важко піддаються лікуванню. Зрозуміло, що цей препарат не міг бути рекламований в такий спосіб.

Періодично завуальовано чи відкрито рекламуються препарати для дітей за їх участю. А згідно з Законом реклама, яка містить заклики до дітей придбати продукцію або звернутися до третіх осіб з проханням зробити таку покупку, заборонена.

Забороняється вміщувати інформацію про те, що безпечність чи ефективність ЛЗ обумовлена його природним походженням, на що також іноді акцентується увага телеглядача чи радіослухача.

Однак таких прикладів можна навести безліч. І всі ці порушення Закону спонукають хвору людину до самолікування, розвіюючи сумніви відносно неефективності та небезпечності ЛЗ, що рекламуються. Відомо, що реклама у 16,1% випадків впливає на вибір пацієнтом ЛЗ в аптеці. Отже, слід докласти максимум зусиль

для створення якісної реклами, яка б сприяла зменшенню хибних рішень пацієнтів та покращенню самолікування.

Щоб зменшити ризик від застосування ЛЗ при самолікуванні, потрібно також підвищити рівень освіченості населення. Для цього потрібне створення та зростання активності інформаційних служб в аптечних закладах. Можливо, товариству "Просвіта" також варто повернутися обличчям до цієї проблеми і сприяти втіленню в життя проєктів щодо інформування населення стосовно безпечно-го застосування ЛЗ.

Також рівень професійної підготовки лікарів та фармацевтичних працівників (провізорів) постійно повинен зростати. Потрібно, щоб такі помилки лікарів та середнього медичного персоналу, як порушення дозування, режиму

застосування, введення замість призначеної фармацевтичної форми іншої зустрічалися якомога рідше. Поради чи призначення ЛЗ повинні відбуватися з урахуванням алергологічного анамнезу. Обов'язково слід проводити аналіз взаємодії ЛЗ між собою та з їжею.

Інформування лікарів та населення про препарати повинно бути диференційованим.

Також потрібно постійно аналізувати та удосконалювати перелік ЛЗ, які відпускаються без рецептів.

Вирішення цих та багатьох інших проблем в Україні зусиллями фахівців різного профілю дозволить привести самолікування в "цивілізований" вигляд, зробити його відповідальним, що сприятиме підвищенню якості життя хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Апазов А.Д. //Мед. новости. — 1996. — №7 (22). — С. 7.
2. Безрецептурные лекарства — роль фармацевтов и аптек //Фарматека. — 1999. — №2. — С. 3-10.
3. Бутко К.В., Машкова Л.В. //Фармация. — 1997. — №2. — С. 24-25.
4. Вікторов О.П. //Природа лікує. — 1997. — №3-4. — С. 6-7.
5. Кеннеди Д. //Med. Market. — 1999. — №32. — С. 4-5.
6. ОТС™: ответственное самолечение / Под ред. И.А.Зупанца, И.С.Чекмана. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Фармацевт Практик, 2005. — 224 с.
7. Фармацевтическая опека: Атлас / Под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных. — К.: Фармацевт Практик, 2004. — 192 с.
8. Фармацевтическая опека: Практ. руковод. для провизоров и семейных врачей / Под ред. В.П.Черных, И.А.Зупанца, В.А.Усенко. — Х.: Вид-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. — 262 с.
9. Федина Е.А. //Экон. вестн. фармации. — 1999. — №6. — С. 82-92.
10. Федина Е.А., Таточенко В.К. Фармацевты и самопомощь / Под ред. Э.А.Коржавых. — М.: Классик-Консалтинг, 2000. — 116 с.
11. Фокус на пациента. Стратегия реформы фармацевтического сектора в новых независимых государствах: Программа действий ВОЗ по основным лекарственным средствам / Пер. с англ. — Женева, 1998. — 64 с.
12. Rational drug use: Cengumer education and information. — WHO, 1996. — 50 p.

Адреса для листування: 01042, м. Київ,  
вул. Чигоріна, 18. Тел./факс (044) 286-75-05.  
Державний фармакологічний центр МОЗ України

Надійшла до редакції 01.02.2006 р.

## ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ДІЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ГРИБА PLEUROTUS OSTREATUS

*В.Г.Дем'яненко, Н.В.Кучеренко\*, Ю.В.Столетов*

Національний фармацевтичний університет  
Луганський державний медичний університет\*

*Ключові слова: атеросклероз; холестерин; ліпіди крові; дисліпідемія; Pleurotus ostreatus*

*Проблема лікування атеросклерозу і його клінічних проявів є актуальною в Україні та в усьому світі. Найбільш ефективним методом лікування цих захворювань в теперішній час визнається використання статинів. Перспективним напрямком пошуку нових препаратів для лікування атеросклерозу і дисліпідемій є дослідження натуральних субстанцій. У роботі представлені результати дослідження гіполіпідемічної дії сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого (Pleurotus ostreatus) на білих щурах лінії Wistar в умовах експериментальної холестеринової гіперліпідемії. Сухий екстракт гриба вводили щурам внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі в дозі 1,0 г/кг. Ліпіди крові визначали за допомогою ферментативних наборів фірми "Берінгер" (Австрія) за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора FP-901 фірми "Labsystem". Виявлено гіполіпідемічну активність екстракту гриба. Рівень загального холестерину крові і рівень атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) були знижені застосуванням екстракту, вміст антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) утримувався на нормальному рівні.*

За даними ВООЗ провідне місце серед причин високої захворюваності, передчасної інвалідизації і смертності людей займає атеросклероз і його клінічні прояви (ішемічна хвороба серця і мозку, інфаркти, інсульт, гангрена нижніх кінцівок, ураження артерій нірок). З підвищенням середньої тривалості життя населення розвинутих країн проблема атеросклерозу загострюється тому, що клінічна маніфестація атеросклерозу спостерігається, в основному, в осіб середнього та похилого віку, хоча в останні десятиріччя помітна тенденція до зростання захворюваності серед осіб молодого віку і дітей.

Величезний фактичний матеріал, заснований на експериментальних і епідеміологічних дослідженнях, переконливо свідчить про те, що дисліпопротеїнемія (ДЛП) є первинним субстратом атеросклеротичного процесу і провід-

ним чинником ризику [7]. При атеросклеротичному ураженні судин співвідношення між різними класами ліпопротеїнів (ЛП) у плазмі крові змінюється на користь ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (ДЛП Іа типу), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (ДЛП Іб типу), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (ДЛП ІІ і ІV типу). При цьому встановлено, що при ДЛП Іб типу найчастіше розвивається атеросклероз з його різноманітними клінічними проявами. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) вважають антиатерогенними. Низький рівень ЛПВЩ і пов'язаного з ними холестерину (ХС) є самостійним чинником ризику ІХС і атеросклеротичних уражень мозку [7].

За оцінками епідемічного стану атерогенна ДЛП, яка потребує інтенсивного лікування, спосте-

рігається у 60% дорослого населення. Цьому сприяють особливості національної дієти мешканців України [1]. Щоб добитися зниження розповсюдження захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, треба провести роботу з нормалізації рівня ХС і покращення показників інших фракцій ліпідів у населення. Можна прогнозувати середнє скорочення частоти тяжких ускладнень ІХС на 2% на кожен відсоток зниження рівня загального холестерину (ЗХС) [2].

При цьому слід зазначити, що ліпіднормалізуюча терапія дає позитивні ефекти при атеросклерозі будь-якої локалізації [1].

Найбільш ефективним методом лікування дисліпідемії (ДЛ) у теперішній час визнається використання статинів. Цей клас препаратів приводить до ймовірного зниження ризику розвитку атеросклерозу у здорових осіб і попереджає судинні ускладнення [4].

Однак, незважаючи на величезний арсенал лікарських засобів, що використовуються для лікування атеросклерозу і його клінічних проявів, особливий інте-

**В.Г.Дем'яненко** — професор, доктор фарм. наук, завідувач кафедри товарознавства Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**Н.В.Кучеренко** — аспірант, асистент кафедри технології ліків Луганського державного медичного університету

Таблиця 1

**Вплив сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого і препарату “Ловастатину-КМП” на рівень загального холестерину і тригліцеридів у сироватці крові щурів при експериментальній гіперліпідемії ( $M \pm m$ ,  $n=32$ )**

Група тварин	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Інтактні тварини	1,63±0,07	0,67±0,05
Контрольна патологія	4,86±0,09*	1,01±0,03*
Ловастатин-КМП	2,21±0,05**	0,91±0,09
Екстракт гриба	3,0±0,08**	0,87±0,06

Примітки:

- 1) \* —  $P < 0,05$  по відношенню до інтактних тварин;  
2) \*\* —  $P < 0,05$  по відношенню до контрольної патології.

рес представляють натуральні препарати внаслідок їх нешкідливості, більш м'якої дії, оскільки антиатеросклеротична терапія повинна бути тривалою, багаторічною, можливо, позитивною.

З успіхом використовуються препарати часнику (часникова олія, часниковий сік, водний екстракт часнику, таблетки часникового порошку), в яких виявлена непряма (вплив на фактори ризику) і пряма (на судинну стінку) дія, здатна попереджати виникнення і розвиток атеросклеротичного ураження або викликати його регрес [9].

Певний інтерес представляють літературні дані, які свідчать про ліпіднормалізуючий і антиатерогенний ефект висушеного подрібненого гриба Плевроту черепичастого (*Pleurotus ostreatus*), а також водного екстракту з нього. В експериментах на щурах і сірійських хом'яках встановлено попередження прогресування гіперхолестеринемії і накопичення холестерину в печінці [11-19], скорочення розповсюдженості сегментарного ураження коронарної артерії і центрального фіброзу міокарда, зниження розповсюдженості ксантомних (пінистих) клітин у всіх видах уражень. [11]. Біохімічний механізм гіпохолестеринемічної дії гриба пов'язаний зі зниженим всмоктуванням [16-19] і біосинтезом холестерину [13-14, 18-19] вкупі зі збільшенням катаболізму холестерину і виділенням продуктів його розпаду — жовчних кислот [16-19]. Зниження синтезу холестерину в пе-

чінці пояснюється інгібуванням 3-гідрокси-3-метилглутарил — КоА — редуктази (HMG-КоА), ключового ферменту біосинтезу холестерину [13]. Встановлено також, що гіпохолестеринемічний ефект гриба Плевроту черепичастого є дозозалежним [15].

Плеврот черепичастий — дереворуйнуючий їстівний гриб, який належить до екологічної групи грибів-ксилофітів. На думку авторів публікації [20], здатність грибів роду Плеврот руйнувати лігнін пов'язана з присутністю ферменту, приєднаного до полісахаридного комплексу у складі гриба. Оскільки лігнін і холестерин мають східну структуру, дія лігнінруйнуючого ферменту гриба проявляється по відношенню до холестерину.

Метою нашого дослідження було вивчення на експериментальній моделі гіполіпідемічної дії сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого (*Pleurotus ostreatus*).

#### Матеріали та методи

Визначення специфічної активності екстракту гриба виконане у відповідності до вимог по експериментальному вивченню гіполіпідемічних і протиатеросклеротичних засобів [5].

Дослідження проводили на 32 щурах-самцях лінії Вістар приблизно одного віку і маси (160,0-180,0). Експериментальну гіперліпідемію у щурів викликали введенням холестерину в дозі 0,5 г/кг і 30% насичених жирів, а також 5000 МО вітаміну Д протягом 3-х тижнів [8, 10]. Холестерин у вка-

заній дозі вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою зонду у вигляді суспензії на соняшниковій олії. В якості насиченого жиру використовували свинячий жир, який щури отримували одночасно з кормом (стандартний раціон віварію) як і вітамін Д.

Препаратом порівняння служив препарат “Ловастатин-КМП” (ВАТ “Київмедпрепарат”).

Гіполіпідемічну дію препаратів вивчали при внутрішньошлунковому введенні в лікувально-профілактичному режимі паралельно з формуванням модельної патології.

Всі тварини були згруповані в 4 групи по 8 щурів у кожній:

1 група — контроль (інтактні тварини), 2 група — контроль-патологія (тварини з експериментальною гіперліпідемією), 3 група — тварини, яких лікували ловастатином у дозі 1,5 мг/кг (ОД<sub>50</sub> у щурів) [3], 4 група — тварини, яких лікували сухим екстрактом гриба Плевроту черепичастого в дозі 1,0 г/кг.

У ході експерименту 1 раз на тиждень з метою корекції доз препаратів проводили контрольне зважування тварин.

Кров для біохімічних випробувань отримували після 18 год голодування щурів на 22-й день експерименту після швидкої декапітації, яку здійснювали на тлі введення щурам барбамілу.

У сироватці крові визначали вміст показників гіперліпідемії: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) за допомогою ферментативних наборів фірми “Берінгер” (Австрія) та напівавтоматичного біохімічного аналізатора FP-901 фірми “Labsystem”. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали методом, запропонованим Gottfred і Rosenberg [6]. Отримані результати були оброблені статистично з використанням критерію Стьюдента.

#### Результати та їх обговорення

Утримання тварин на атерогенній дієті обумовило різкі зміни

Таблиця 2

**Вплив сухого екстракту гриба Плевроту черепичастого і препарату “Ловастатину-КМП” на рівень ліпопротеїнів крові щурів при експериментальній гіперліпідемії ( $M \pm m$ ,  $n=32$ )**

Група тварин	ЛПДНЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л
Інтактний контроль	0,45±0,08	0,76±0,06	0,65±0,03
Контрольна патологія	0,90±0,07*	2,35±0,08*	0,51±0,02*
Ловастатин-КМП	0,78±0,03	0,94±0,10**	0,67±0,03**
Екстракт гриба	0,84±0,05	1,15±0,07**	0,68±0,02**

Примітки:

- 1) \* —  $P < 0,05$  по відношенню до інтактних тварин;  
2) \*\* —  $P < 0,05$  по відношенню до контрольної патології.

ліпідного та ліпопротеїнового обміну. Як видно з табл. 1, наприкінці третього тижня досліду у щурів групи контрольної патології рівень ЗХС крові збільшився у 3 рази, а рівень ТГ — у 1,5 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з групою інтактних тварин.

Також спостерігалось збільшення рівня ЛПДНЩ у 2 рази, ЛПНЩ — у 3 рази, а рівень ЛПВЩ знизився у 1,3 рази ( $P < 0,05$ ), як видно з табл. 2. Тому, проаналізувавши дані табл. 1 і 2, можна зробити висновок, що у щурів спостерігається порушення ліпідного і ліпопротеїнового спектра крові, що є характерним для гіперліпідемії.

У групі тварин, які отримували екстракт гриба, спостерігали зниження рівня ЗХС сироватки крові на 38,35%. Ловастатин за тих же умов знижував рівень ЗХС

на 56,4%. Що стосується рівня ТГ, то дія препаратів проявилася в тенденції до зниження цього показника (табл. 1).

При введенні екстракту гриба відбулося зниження вмісту ЛПНЩ у крові щурів у 2 рази, під впливом ловастатину — у 2,5 рази. Введення екстракту гриба і референс-препарату не приводило до достовірних змін рівня ЛПДНЩ у крові щурів, хоча намітилась тенденція до нормалізації цього показника.

Слід відзначити, що у щурів, які отримували екстракт гриба та ловастатин, рівень ЛПВЩ відповідає рівню інтактних тварин, тому можна припустити, що введення досліджуваного екстракту та препарату порівняння на фоні гіперхолестеринемії підтримувало нормальний рівень цих антиатерогенних ліпопротеїнів (табл. 2).

З дослідження видно, що в кількісному відношенні зниження рівня ЗХС під дією екстракту гриба дещо поступається референс-препарату. Але за даними клінічних випробувань гіпохолестеринемічних препаратів (у тому числі і статинів) зниження середнього рівня ЗХС та ЛПНЩ на 30-40% достатнє для поліпшення клінічної картини у хворих при серцево-судинних захворюваннях [2].

Дія екстракту гриба, можливо, обумовлена хімічним складом його полісахаридного комплексу, який містить фермент, що руйнує споріднені з лігніном у хімічному відношенні сполуки [20], а також хітин, що чинить сорбційну дію. За даними літератури гіполіпідемічний ефект гриба обумовлений інгібуванням 3-гідрокси-3-метилглютарил — КоА — редуктази (HMG-CoA) [13].

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджений екстракт гриба Плевроту черепичастого чинить гіполіпідемічну дію, що виражається у зниженні рівнів ЗХС крові та атерогенних ЛПНЩ.

2. У кількісному відношенні зниження показника ЗХС під дією екстракту гриба дещо поступається референс-препарату.

3. Згідно із сучасними вимогами до зниження показників ліпідного спектра крові досліджений екстракт проявляє достатній ефект.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. //Терапевт. архив. — 1997. — №11. — С. 75-81.
2. Арутюнов Г.П. //Лекции для практикующих врачей. Матер. XI Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". — М., 2004. — С. 10-17.
3. Белай И.М. //Фармакол. вісник. — 1991. — №1. — С. 10-12.
4. Волков В.И., Строна В.И. //Международ. мед. журн. — 2003. — №4. — С. 14-17.
5. Горчакова Н.А., Малая Л.Т., Бобров В.А. и др. Методические рекомендации по изучению гиполлипидемических и антиатеросклеротических средств. — К.: ФК МЗ Украины, 1996. — 28 с.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. — Мн: Белорусь, 1982. — 311 с.
7. Кульчицкий О.К., Новикова С.Н. //Журн. практ. лікаря. — 2003. — №5. — С. 24-28.
8. Мирончик В.В., Лукашик Н.К., Борец В.М. и др. //Здрав. Бел. — 1981. — №7. — С. 61-64.
9. Орехов А.Н. //Терапевт. архив. — 1998. — №8. — С. 75-78.
10. Рыженков В.Е., Окуневич В.И., Петропавловський Г.А. //Патол., физиол. и эксперим. терапия. — 1986. — №5. — С. 5-7.



11. Bobek P., Galbavy S. // *Ceska Slov. Farm.* — 1999. — Vol. 48, №5. — P. 226-230.
12. Bobek P., Ginter E., Kuniak L. et al. // *Nutrition.* — 1991. — Vol. 7, №2. — P. 105-108.
13. Bobek P., Hromadova M., Ozdin L. // *Experientia.* — 1995. — Vol. 51, №6. — P. 589-591.
14. Bobek P., Ozdin L. // *Z. Ernahrungswiss.* — 1996. — Vol. 35, №3. — P. 249-252.
15. Bobek P., Ozdin L., Kajaba I. // *Physiol. Res.* — 1997. — Vol. 46, №4. — P. 327-329.
16. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // *Nahrung.* — 1996. — Vol. 40, №4. — P. 222-224.
17. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // *Z. Ernahrungswiss.* — 1994. — Vol. 33, №1. — P. 44-50.
18. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L., Hromadova M. // *Cas. Lek. Cesk.* — 1997. — Vol. 136, №6. — P. 186-190.
19. Bobek P., Ozdin O., Mikus M. // *Physiol. Res.* — 1995. — Vol. 44, №5. — P. 287-291.
20. Gutierrez A., Bocchini P., Galletti G.C., Martinez A.T. // *Applied & Environmental Microbiology.* — 1996. — Vol. 62, №6. — P. 1928-1934.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (057) 717-37-61.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 03.11.2005 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату “**Піносол**” (краплі для носа по 10 мл у фл.) виробництва “Slovakofarma”, Словенія

Дитині П. (12 років, хлопчик) з діагнозом гостра респіраторна вірусна інфекція, кропив'янка для лікування закладеності носа був призначений піносол (інтраназально по 2 краплі 2 рази на добу). Після застосування препарату у нього з'явилися уртикарні висипання по всій поверхні тіла, зливні навколо колінних та ліктьових суглобів. Піносол відмінили, для покращення стану хворого призначили супрастин, натрію хлорид, кальцію глюконат, дексаметазон, димедрол, активоване вугілля. Після проведеного лікування небажані явища зникли без наслідків. Зазначена реакція призвела до подовження термінів госпіталізації на дві доби.

З анамнезу відомо, що на розвиток небажаної реакції могло вплинути вживання сурогатної чорної ікри. Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

## ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ “ЛОКОРИН” В УМОВАХ IN VITRO ТА IN VIVO

Л.М.Вороніна, Л.В.Галузинська, К.В.Стрельченко

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: протизапальна активність; антиоксидантно-прооксидантний статус; антиоксидантна дія; перекисне окиснення ліпідів; поліфенольні сполуки; екстракт “Локорин”*

*Досліджені антиоксидантні властивості екстракту “Локорин”, який згідно з даними попередніх досліджень володіє високою протизапальною активністю. Антиоксидантні властивості екстракту були вивчені у досліді in vitro, а також in vivo на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Встановлено, що досліджуваний екстракт блокує активацію процесів як спонтанного, так і аскорбат-індукованого ПОЛ у досліді in vitro більш ефективно порівняно з  $\alpha$ -токоферолом, що свідчить про високу антиокиснювальну активність локорину. У досліді in vivo встановлено, що введення щурам локорину покращує антиоксидантно-прооксидантний статус печінки щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту. Отримані дані свідчать про наявність у ньому потужних антиоксидантних властивостей, що може бути одним з механізмів його протизапальної дії.*

Як відомо, нестероїдні протизапальні препарати, які широко використовують у сучасній медицині для лікування захворювань запального генезу, мають низку побічних ефектів, серед яких найголовнішими є гепатотоксичність, нефротоксичність та ембріотоксичність [15, 18]. Це робить актуальною проблему пошуку нових безпечних протизапальних препаратів, особливо серед засобів рослинного походження. Останні на тлі незначної кількості побічних ефектів мають широкий спектр дії на всі ланки запального процесу [8, 12].

Результати досліджень, які проводилися на кафедрі біологічної хімії НФаУ, довели, що екстракт “Локорин”, отриманий на кафедрі фармакогнозії НФаУ з надземної частини Лядвенця рогатого, має високу протизапальну активність на моделях ексудативного, проліферативного та альтеративного запалення [3]. Проте механізми дії екстракту залишаються до кінця не вивченими.

Згідно з даними фітохімічних досліджень вивчаємий нами ек-

тракт містить у своєму складі ряд поліфенольних сполук, у тому числі оксикоричні кислоти, оксикумарини та флавоноїди, які, як відомо, мають потужні антиоксидантні властивості. Антиоксидантні властивості поліфенольних сполук пов'язують з їх спроможністю служити уловлювачем для активних метаболітів кисню [12, 13, 20, 21], зв'язувати іони металів, які є індукторами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [9], та інгібувати активність ряду редокс-чутливих транскрипційних факторів, зокрема, NF $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) та AP-1 (activator protein 1), а також прооксидантних ферментів [9-11, 14, 16, 17].

Враховуючи провідну роль активації вільнорадикальних процесів у патогенезі запалення [8, 15], можна припустити, що протизапальна активність екстракту “Локорин” пов'язана з антиоксидантними властивостями поліфенолів, які входять до його складу.

Виходячи з цього, ми поставили за мету дослідження антиоксидантних властивостей екстракту

“Локорин” у досліді in vitro та in vivo. Як препарат порівняння у наших досліді було використано  $\alpha$ -токоферол, який є потужним ліпофільним антиоксидантом.

### Матеріали та методи

Про антиокиснювальні властивості екстракту “Локорин” in vitro судили за його спроможністю блокувати спонтанне та аскорбатіндуковане ПОЛ за інкубації гомогенату печінки при t 37°C. До 25%-го гомогенату печінки, який готували на 100 мМ Tris-HCl-буфері (pH 7,4), додавали екстракт “Локорин” з розрахунку 1 мг на 1 г тканини печінки у вигляді водного розчину або  $\alpha$ -токоферол з розрахунку 1 мг на 1 г тканини. Кількість екстракту “Локорин”, що додавали до інкубаційного середовища, розраховували на основі дози, яка була визначена як найбільш ефективна в попередніх дослідженнях [3]. Інкубацію проводили у 100 мМ Tris-HCl-буфері (pH 7,4) при 37°C з додаванням аскорбату (концентрація у середовищі інкубації — 0,5 мМ) для аскорбат-індукованого ПОЛ. Вміст гомогенату печінки в середовищі інкубації становив 6,25%. Вміст ТБК-реактив-

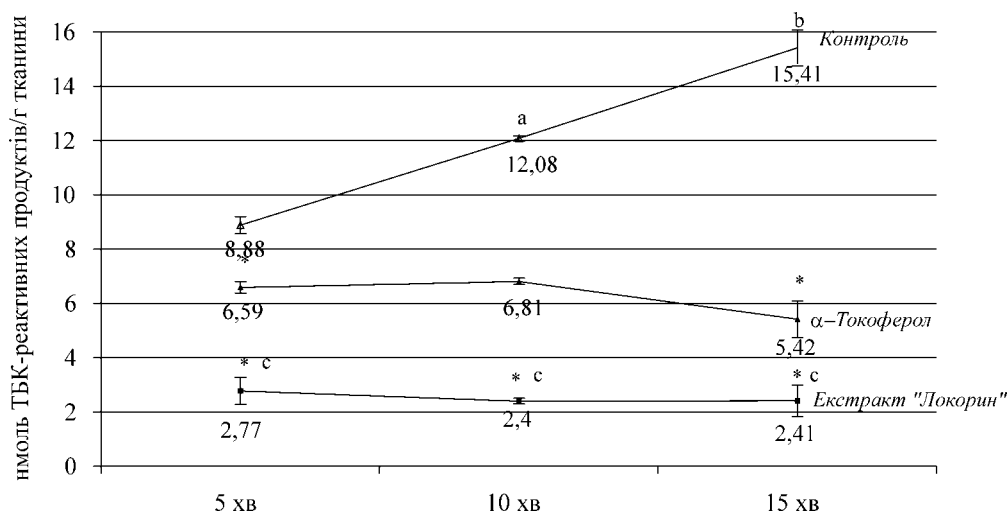


Рис. 1. Вплив екстракту "Локорин" та  $\alpha$ -токоферолу на перебіг спонтанного ПОЛ при інкубації гомогенату печінки щурів при  $37^{\circ}\text{C}$  ( $M \pm m$ ,  $n=3-5$ )

Примітки:

\* — зміни вірогідні відносно контролю;

a — зміни вірогідні відносно 5 хв;

b — зміни вірогідні відносно 10 хв;

c — зміни вірогідні відносно  $\alpha$ -токоферолу.

них продуктів визначали через 5, 10, 15 та 20 хв з моменту початку інкубації. Реакцію припиняли, через указані терміни додаючи до інкубаційного середовища 1,5 мл 40% розчину трихлороцтової кислоти. Визначення вмісту ТБК-реактивних продуктів проводили за методом І.Д.Стальної та Т.Г.Гавришвілі за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою [7].

Експериментальною моделлю для вивчення антиоксидантної дії локорину *in vivo* було обрано гострий тетрахлорметановий гепатит. Досліди були проведені на 28 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180-200 г. Тварини були розділені на такі дослідні групи: група інтактного контролю; контрольна патологія (тваринам внутрішньошлунково одноразово вводили 50%-олійний розчин тетрахлорметану в дозі 1 мл/100 г маси тіла); тваринам третьої групи на тлі тетрахлорметанового ураження печінки вводили досліджуваний екстракт у дозі 50 мг/кг; тварини четвертої групи поряд з тетрахлорметаном отримували як референс-препарат  $\alpha$ -токоферол у дозі 50 мг/кг. Досліджуваний екстракт та препарат порівнювання вводили за годину до та через дві години після введення тетрахлорметану. Тва-

рин декапітували під легким ефірним наркозом через добу після введення  $\text{CCl}_4$ . Дослідження проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

Об'єктом дослідження був гомогенат печінки. Антиоксидантну активність розраховували за вмістом у гомогенаті ТБК-реактивних продуктів [7] за формулою:

$$\text{Антиоксидантна активність} = 100 \cdot (1 - C/C_0),$$

де:  $C$  — вміст ТБК-реактивних продуктів (нмоль/г) у печінці тварин дослідної групи;  $C_0$  — вміст ТБК-реактивних продуктів (нмоль/г) у печінці тварин контрольної групи.

Інтенсивність ПОЛ у гомогенатах печінки визначали з додаванням аскорбату (концентрація у середовищі інкубації — 0,5 мМ) для визначення аскорбат-індукованого ПОЛ та без нього для визначення спонтанного ПОЛ. Для вивчення спонтанного ПОЛ інкубацію проводили протягом 20 хв, а для аскорбат-індукованого — 10 хв [1]. Вміст дієнових кон'ю-

гатів (ДК) визначали спектрофотометрично в гептан-ізопропанольних екстрактах [2]. Вміст загальних ацилгідропероксидів (АГП) вимірювали за реакцією з тіоціанатом амонію [6]. Вміст відновленого глутатіону (GSH) визначали спектрофотометрично за оптичною густиною комплексу з алоксаном при 305 нм [5]. Каталазну активність визначали спектрофотометрично за зниженням поглинання переоксиду гідрогену і виражали в мкмоль  $\text{H}_2\text{O}_2$ /хв на мг білка [19].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Манна-Уїтні.

### Результати та їх обговорення

Як видно з наведених даних (рис. 1, 2), при інкубації гомогенату печінки у буферному розчині при температурі  $37^{\circ}\text{C}$  спостерігається значне накопичення ТБК-реактивних продуктів, що свідчить про інтенсивний перебіг процесів ПОЛ. При цьому зростання вмісту ТБК-реактивних продуктів спостерігається упродовж перших 15 хв інкубації. Через 15 хв вміст ТБК-реактивних продуктів не змінюється, що, очевидно, пов'язано з вичерпанням субстратів ПОЛ. Накопичення ТБК-реактивних продуктів є

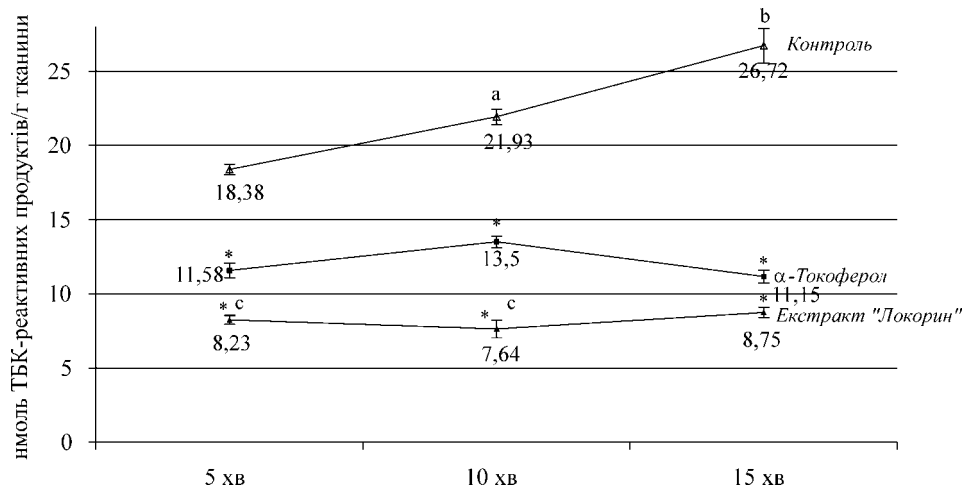


Рис. 2. Вплив екстракту "Локорин" та  $\alpha$ -токоферолу на перебіг аскорбат-індукованого ПОЛ при інкубації гомогенату печінки щурів при  $t$  37°C у присутності аскорбату ( $M \pm m$ ,  $n=3-5$ )

Примітки:

\* — зміни вірогідні відносно контролю;

a — зміни вірогідні відносно 5 хв;

b — зміни вірогідні відносно 10 хв;

c — зміни вірогідні відносно  $\alpha$ -токоферолу.

значно більш вираженим при додаванні до середовища інкубації аскорбату — потужного індуктора неферментативного ПОЛ. Так, швидкість накопичення ТБК-реактивних продуктів у перші 15 хв інкубації становить 0,41 нмоль/г тканини за 1 хв при спонтанному ПОЛ та 0,51 нмоль/г тканини за 1 хв при аскорбат-індукованому ПОЛ.

При додаванні до середовища інкубації локорину вміст ТБК-реактивних продуктів через 5 хв з початку інкубації є нижчим у порівнянні зі значенням цього показника в контролі у 2,2 рази

(рис. 1) для спонтанного ПОЛ та у 2,3 рази для аскорбат-індукованого ПОЛ (рис. 2). При цьому збільшення рівня ТБК-реактивних продуктів через 5 хв інкубації не спостерігається як за умов спонтанного, так і аскорбат-індукованого ПОЛ (рис. 1, 2).

Отримані дані свідчать про спроможність локорину блокувати процесу ПОЛ вже в перші хвилини після початку інкубації. Відомо, що поліфенольні сполуки, які містяться у складі досліджуваного нами екстракту, здатні зв'язувати активні метаболіти кисню, які

є індукторами ПОЛ на ранніх етапах [1]. Спроможність локорину інгібувати аскорбат-індуковане ПОЛ може бути також пов'язана зі зв'язуванням поліфенолами іонів феруму, які необхідні для індукції ПОЛ аскорбатом.

При додаванні до середовища інкубації  $\alpha$ -токоферолу накопичення ТБК-реактивних продуктів є також менш вираженим у порівнянні з контролем, але більш вираженим у порівнянні з інкубацією з локорином (рис. 1, 2).

Таким чином, отримані дані свідчать, що екстракт "Локорин"

Таблиця 1

**Вплив екстракту "Локорин" та  $\alpha$ -токоферолу на деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки щурів за умов тетрахлорметанового гепатиту ( $M \pm m$ ,  $n=28$ )**

Досліджувані показники	Інтакт	Контроль	CCl <sub>4</sub> + локорин	CCl <sub>4</sub> + $\alpha$ -токоферол
Спонтанне ПОЛ, нмоль/г	3,54 $\pm$ 0,48	10,48 $\pm$ 0,67*	5,52 $\pm$ 0,11*/**	5,38 $\pm$ 0,27*/**
Аскорбат-індуковане ПОЛ, нмоль/г	5,19 $\pm$ 0,29	13,70 $\pm$ 1,00*	7,06 $\pm$ 0,49*/**	7,34 $\pm$ 0,35*/**
АГП, нмоль/г	0,65 $\pm$ 0,05	1,5 $\pm$ 0,17*	0,89 $\pm$ 0,07*/**/**	0,88 $\pm$ 0,14*/**
ДК, нмоль/г	3,01 $\pm$ 0,15	6,45 $\pm$ 0,42*	4,13 $\pm$ 0,09*/**	4,24 $\pm$ 0,23*/**
GSH, мкмоль/г	3,38 $\pm$ 0,21	1,92 $\pm$ 0,10*	3,02 $\pm$ 0,20*/**	2,85 $\pm$ 0,06*/**
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв на мг білка	86,96 $\pm$ 2,55	51,4 $\pm$ 3,04*	76,35 $\pm$ 3,3*/**	70,7 $\pm$ 4,1*/**

Примітки:

1) \* — зміни вірогідні відносно інтакту;

2) \*\* — зміни вірогідні відносно контролю;

3) \*\*\* — зміни вірогідні відносно  $\alpha$ -токоферолу.

Таблиця 2

**Антиоксидантна активність екстракту “Локорин” та вітаміну Е на моделі тетрахлорметанового гепатиту у щурів (M±m, n=28)**

Група тварин	Вміст ТБК-реактивних продуктів, нмоль/г	Антиоксидантна активність, %
Інтакт	1,80±0,17	-
Контроль	4,5±0,76*	-
CCl <sub>4</sub> + “Локорин”	2,39±0,36*/**	46,8
CCl <sub>4</sub> + α-токоферол	2,50±0,07*/**	44,4

Примітки:

- 1) \* — зміни вірогідні відносно інтакту;  
2) \*\* — зміни вірогідні відносно контролю.

здатен ефективно блокувати як спонтанну, так і аскорбат-індуковану активацію процесів ПОЛ *in vitro*, що свідчить про його високу антиокиснювальну активність.

У наступній серії дослідів ми вивчали антиоксидантні властивості екстракту “Локорин” на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Ураження печінки тетрахлорметаном — класична модель так званих вільнорадикальних патологій, яка найчастіше застосовується для вивчення антиоксидантних властивостей фармакологічно активних речовин [4]. Високу гепатотоксичність тетрахлорметану пов’язують з його високою розчинністю у ліпідах та накопиченням у гідрофобному шарі біомембран, а також порушенням структури мембран за рахунок активації процесів ПОЛ [1, 7]. Згідно з нашими даними (табл. 1, 2) введення щурам CCl<sub>4</sub> призводить до збільшення вмісту у гомогенаті печінки первинних продуктів ПОЛ — дієнових кон’югатів (у 2,1 рази відносно інтакту) та кінцевих продуктів ПОЛ — ацилгідропероксидів і ТБК-реактивних продуктів (у 2,3 та 2,4 рази відносно інтакту відповідно), що свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ у печінці щурів за умов контрольної патології. Встановлене нами зростання інтенсивності спонтанного (у 3 рази відносно інтакту) та аскорбат-індукованого (у 2,6 разів відносно інтакту) ПОЛ у гомогенаті печінки тварин, яким вводили CCl<sub>4</sub>

(табл. 2), свідчить про дестабілізацію клітинних мембран, що робить їх більш чутливими до індукторів ПОЛ. За умов гострого експериментального гепатиту спостерігається також зниження активності антиоксидантної системи печінки, про що свідчить падіння рівня відновленого глутатіону (у 1,8 рази відносно інтакту) та зниження активності антиоксидантного ферменту — каталази (у 1,6 разів відносно інтакту) у гомогенаті печінки (табл. 2).

Таким чином, за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту у печінці спостерігається активація процесів ПОЛ та зниження активності антиоксидантної системи. Останнє узгоджується з даними літератури про ключову роль вільнорадикальних процесів у гепатотоксичності CCl<sub>4</sub> [1, 4].

При введенні щурам екстракту “Локорин” або α-токоферолу на тлі ураження печінки CCl<sub>4</sub> вміст продуктів ПОЛ є суттєво нижчим у порівнянні з контролем (табл. 1, 2), що свідчить про спроможність досліджуваних речовин знижувати інтенсивність процесів ПОЛ за умов контрольної патології. При цьому антиоксидантна активність локорину є такою ж, як у α-токоферолу, а у деяких випадках навіть перевищує її (табл. 1, 2). Висока антиоксидантна активність локорину, очевидно, пов’язана зі спроможністю присутніх у його складі поліфенолів зв’язувати активні метаболіти кисню та продукти ПОЛ.

Введення щурам локорину також як і α-токоферолу приводить до зниження інтенсивності спонтанного та аскорбат-індукованого ПОЛ у печінці щурів за умов контрольної патології (табл. 1). Останнє свідчить про спроможність екстракту “Локорин” стабілізувати клітинні мембрани.

Нами було також встановлено, що введення локорину частково попереджує зниження рівня відновленого глутатіону та каталазної активності у печінці, спричинене введенням тетрахлорметану (табл. 1), що вказує на спроможність досліджуваного екстракту збільшувати активність антиоксидантної системи печінки.

Таким чином, введення щурам екстракту “Локорин” за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту суттєво покращує антиоксидантно-прооксидантний статус печінки за рахунок як зниження інтенсивності процесів ПОЛ та стабілізації клітинних мембран, так і зміцнення антиоксидантної системи захисту.

Взагалі отримані нами дані свідчать про наявність у досліджуваного екстракту “Локорин” потужних антиоксидантних властивостей при дії як *in vitro*, так і *in vivo*. У дослідях *in vitro* встановлено, що антиокиснювальна активність локорину, яка проявляється у його спроможності блокувати спонтанне та аскорбат-індуковане ПОЛ, перевищує антиокиснювальну активність основного антиоксиданта ліпідної фази — α-токоферолу. У дослідях *in vivo* встановлено, що введення щурам локорину у моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту значно покращує антиоксидантно-прооксидантний статус печінки, причому його антиоксидантні властивості не поступаються властивостям α-токоферолу.

Отримані дані про потужні антиоксидантні властивості локорину дозволяють висловити припущення, що в основі фармакологічної активності екстракту лежить його спроможність запобігати активації вільнорадикальних процесів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.* — М.: Наука, 1972. — 252 с.
2. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. // *Вопр. мед. химии.* — 1989. — №1. — С. 127-131.
3. Галузинська Л.В., Набока О.І. // *Мед. хімія.* — 2005. — Т. 7, №4. — С. 75-76.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Путилина С.Е. *Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях* // В кн.: "Биохимические методы исследования". — М.: Медицина, 1982. — С. 183-185.
6. Романова Л.А., Стальная И.Д. *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 64-66.
7. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
8. Чекман І.С. // *Фітотерапія в Україні.* — 2000. — №2. — С. 3-5.
9. Aucamp J., Gaspar A., Hara Y., Apostolides Z. // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17. — P. 4381-4385.
10. Chen C., Yu R., Ochiuor E.D., Kong A.N. // *Arch. Pharm. Res.* — 2000. — Vol. 23. — P. 605-612.
11. Chan M.M., Fong, D., Ho C.T., Huang H.I. // *Biochem. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 54. — P. 1281-1286.
12. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 946-951.
13. Guo Q., Zhao B., Shen S. et al. // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1427. — P. 13-23.
14. Hong J., Smith T.J., Ho C.T. et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 62. — P. 1175-1183.
15. Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 5-18.
16. Lin Y.L., Lin J.K. // *Mol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 52. — P. 465-472.
17. Lin Y.L., Tsai S.H., Lin-Shiau S.Y. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 367. — P. 379-388.
18. Middleton E.Jr. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
19. Murklund S., Nordensson J., Back O. // *J. Gerontol.* — 1981. — Vol. 36, №4. — P. 405-409.
20. Nakagawa T., Yokozawa T. // *Food Chem. Toxicol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1745-1750.
21. Nanjo F., Honda M., Okushio K. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 1993. — Vol. 16. — P. 1156-1159.
22. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. // *Trends Plant Sci.* — 1997. — Vol. 2. — P. 152-159.
23. Sur-Altiner D., Yenice B. // *Drug Metabol. Drug Interact.* — 2000. — Vol. 16. — P. 123-128.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-99.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 02.02.2006 р.

## ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГІЇ ОКА

*Н.В.Бездітко*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; очні хвороби; лікування*

*Запальні захворювання очей складають 30% офтальмопатології, а запальний компонент присутній у 90% всіх очних захворювань. У той же час в Україні зареєстрований тільки один НПЗЗ в очних краплях. У роботі наведені результати фармакологічного вивчення ендogenous метаболіту організму людини аміноцукру глюкозаміну, який входить до складу цілого ряду структур ока. На різних моделях очної патології (лінійного проникаючого поранення рогівки, асептичного запалення ока після циклокріопексії та хімічних опіків різного ступеня важкості) досліджено протизапальну, репаративну дію глюкозаміну гідрохлориду (ГА) в тканинах ока при місцевому призначенні у вигляді інстиляцій в кон'юнктивальну порожнину, його вплив на вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну та синтез колагену і глікозаміногліканів (ГАГ). Встановлено, що при експериментальних деструктивно-запальних захворюваннях ока спостерігається достовірне зниження вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну в його тканинах. Інстиляції 20% розчину ГА мають протизапальну та кератопротекторну дію, стимулюють процеси репарації. Позитивний вплив ГА на клінічний перебіг супроводжується нормалізацією рівня ендogenous ацетилглюкозаміну в уражених тканинах ока, стимуляцією синтезу ГАГ і колагену. Подібний комплекс фармакологічної активності дозволяє розглядати ГА як перспективний лікарський засіб для лікування деструктивно-запальних захворювань ока.*

До останнього часу в Україні в очних лікарських формах випускалося тільки 16 препаратів, що належать всього до 5 фармакотерапевтичних груп, серед яких цілком відсутні протизапальні засоби [3, 5]. Асортимент нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для офтальмології закордонного виробництва також вкрай обмежений — зареєстрований лише 1 препарат (“Наклоф” фірми “Ciba Vision”). Існуючі НПЗЗ із традиційним механізмом дії, пов'язаним із пригніченням ЦОГ-залежного синтезу простагландинів, можуть викликати НПЗЗ-гастропатії, порушення функції нирок [10, 11], а при місцевому застосуванні в офтальмологічних хворих — гальмування репараційних процесів [9, 12, 14, 15, 16]. Зазначене обумовлює актуальність проблеми створення вітчизняних високоефективних і безпечних протизапальних засобів для офтальмології. Перспективним напрям-

ком вирішення цієї проблеми є розробка лікарських препаратів на основі природних метаболітів. У цьому плані заслуговує на увагу аміносахар D-(+)-глюкозамін. Встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид (ГА) стабілізує лізосомальні мембрани, стимулює функцію кори надниркових залоз, синтез білка, має протизапальну, гепато-, кардіо- та хондропротекторну активність [1]. Як структурний компонент ГА входить до складу глікозаміногліканів (ГАГ) сполучної тканини, похідними якої є рогівка, склоподібне тіло, склера, кришталик [6, 7]. Багатогранна фармакологічна активність ГА і його близькість до біохімічного складу декількох структур ока були підставою для вивчення можливості застосування ГА при патології органа зору.

Метою роботи було фармакологічне вивчення впливу ГА на клінічний перебіг, виразність запальної реакції, репаративні і ме-

таболічні процеси в тканинах ока на різних моделях неінфекційної деструктивно-запальної офтальмологічної патології.

### Матеріали та методи

Фармакологічне вивчення впливу ГА на перебіг неінфекційних деструктивно-запальних захворювань ока проведено на кролях на моделях лінійного проникаючого поранення рогівки, асептичного запалення ока після циклокріопексії, що відповідає уведенню у людей [13], хімічних опіків різного ступеня важкості. Хімічні опіки центральної зони рогівки легкого ступеня викликали нанесенням 10% розчину оцтової кислоти і 0,05% розчину їдкого натру з експозицією 5 с, середнього ступеня важкості — 1% розчином їдкого натру і 20% розчином оцтової кислоти з експозицією 5 с. На всіх моделях тваринам досліджуваної групи вводили 20% розчин ГА по 1 краплі 3 рази на добу. Тварини контрольної групи одержували фізіологічний розчин у тому ж режимі введення. Для

**Вплив глюкозаміну гідрохлориду на клінічні ознаки запалення та репаративні процеси при пошкодженнях ока (n=48)**

Група тварин		Виразність клінічних проявів запальної реакції ока на пошкодження (бали)			Час повної реепітелізації (год)
		1 день	3 дні	5 днів	
Асептичне запалення	Контроль	11,2±0,4	14,2±0,3	11,3±0,4	—
	ГА	8,8±0,3 p<0,05	10,7±0,4 p<0,05	8,4±0,2 p<0,05	—
Проникаюче поранення	Контроль	7,7±0,3	5,2±0,4	3,6±0,4	43,5±2,2
	ГА	5,4±0,3 p<0,05	2,4±0,2 p<0,05	0,4±0,2 p<0,05	26,2±1,1 p<0,05
Хімічні опіки	Контроль	18,7±0,3	18,2±0,4	17,6±0,4	158,5±4,2
	ГА	18,4±0,3 p>0,05	15,3±0,2 p<0,05	12,4±0,2 p<0,05	126,2±3,1 p<0,05

Примітка. p — достовірність розбіжностей у порівнянні з контрольними тваринами

оцінки стану органа зору кролів при експериментальній патології використовували клінічні офтальмологічні методики: огляд при бічному освітленні, огляд у минаючому світлі, офтальмоскопію, біомікроскопію, вітальне пофарбування рогівки розчином флюоресцеїну з оглядом у білому і синьому світлі, визначення внутрішньочного тиску методом апланатичної тонометрії. Сумарну оцінку ступеня пошкодження і запальної реакції з боку ока здійснювали в балах на підставі критеріїв, прийнятих у клінічній офтальмології [4]. Дані клініко-офтальмологічного обстеження верифікували за допомогою гістоморфологічних та гістохімічних методів. Для аналізу макромолекул глікозаміногліканів та колагену були поставлені гістохімічні топооптичні реакції з піросирусом червоним та толуїдиновим синім, які дозволяють шляхом кількісної оцінки величини рефракції (подвійної променезаломлюваності) у поляризаційному світлі судити про кількісний вміст та орієнтаційну упорядкованість цих макромолекул [8]. Вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА) у тканинах ока і сироватці крові визначався методом, заснованим на взаємодії гексозамінових сполук з п-диметиламінобензальдегідом у спиртовому середовищі [2].

### Результати та їх обговорення

Після моделювання експериментального увеїту ознаки запаль-

ної реакції визначалися через 6 год у вигляді вираженої кон'юнктивальної та помірної перилімбальної ін'єкції, ін'єкції судин райдужки та появою ексудату в передній камері, підвищенням ВОТ на 5-10% від вихідного рівня. Через добу після моделювання патології інтенсивність прояву запальної реакції зросла. Найбільш виражені зміни мали місце на третю добу: значна змішана ін'єкція судин, набряк і преципітати на задній поверхні рогівки, інфільтрати в склоподібному тілі (29,2%), виразна ін'єкція судин райдужки і значний ексудат в передній камері у більшості очей, підвищення ВОТ понад 30% від вихідного рівня. Починаючи з 5 доби, ознаки запалення поступово зменшувались і через 10 днів ставали мінімальними.

Місцеве призначення 20% розчину ГА вірогідно зменшувало виразність запальної реакції в порівнянні з контролем. Протизапальна дія ГА спостерігалась вже через 6 год після моделювання патології. Менш вираженою була ін'єкція кон'юнктивальних і лімбальних судин, ексудат у передній камері містив менше білка і клітинних елементів, про що свідчив ступінь виразності феномена Тиндала. На третю добу у період максимальних клінічних проявів запалення тканин ока різниця між контрольною групою і тваринами, що одержували інстиляції ГА, була найбільш виразною. Якщо в контрольній групі в більшості тварин спостерігалась знач-

на змішана ін'єкція судин, то на тлі інстиляцій ГА вона в половині випадків була лише помірною. У всіх тварин меншим був набряк рогівки, преципітати відзначені тільки в 2 випадках. Про більшу збереженість бар'єра крові — водяниста волога в більшості тварин свідчили значно менше виражені ознаки ексудації і достовірно більш низькі цифри ВОТ. Зазначені розбіжності зберігалися протягом 5 днів. Пізніше різниця між дослідною і контрольною групою поступово зменшувалася і до 10 дня була незначною (табл.).

Протизапальна дія ГА відзначена також на моделях проникаючого поранення рогівки та хімічних опіків. У тварин із проникаючим лінійним пораненням рогівки через 6 годин відзначалися ознаки запальної реакції ока у відповідь на ушкодження у вигляді блефароспазму, світлобоязні, кон'юнктивальної та перилімбальної ін'єкції судин, помірного виділення слизу, набряку рогівки та зниження її прозорості в області рани. Протягом трьох діб істотної динаміки клінічної картини не визначалося, потім ознаки запалення поступово зменшувалися та нівелювалися до кінця сьомої доби. Відновлення епітелію в зоні дефекту закінчувалося в більшості випадків через 48 годин. При мікроскопії з морфометрією визначався широкий рановий канал, покритий стовщеним недиференційованим епітелієм і заповнений численними клітинами фібропластичного ряду. Колагенові волок-



на цілком втрачали свою упорядкованість. ГАГ у зоні ранового каналу визначалися у вкрай обмеженій кількості, а у ділянках, наближених до зони пошкодження, метакромазія ГАГ була різко зниженою. Загалом, репаративний процес характеризувався як слабо виражений.

На тлі інстиляцій ГА ознаки запальної реакції відзначалися тільки протягом першої доби після поранення. Вірогідно швидше наставала повна реепітелізація рани (табл.). При гістологічному дослідженні ширина ранового каналу була вірогідно меншою, ніж у контролі. Пучки новостворених колагенових волокон розташовувалися паралельно основному масиву волокон строми, значно меншою була деструкція колагену в зоні, розташованій поблизу рани. Вміст ГАГ у зоні ранового каналу і безпосередньо наближених до нього ділянках перевищував контроль у 2,2 рази. Таким чином, поряд із протизапальною дією на даній моделі ГА виявив також репаративну та кератопротекторну дію, сприяв підвищенню вмісту ГАГ у стромі рогівки, що має важливе практичне значення.

При моделюванні хімічних опіків, як і на інших моделях, ГА проявляв виражений позитивний вплив на клінічний перебіг і процес відновлення дефекту тканин переднього відрізка ока. Клінічні дані цілком підтверджувалися результатами морфологічних і гістохімічних досліджень. Вміст ГАГ у рогівці ока тварин після хімічних опіків середньої важко-

сті на тлі інстиляцій ГА був в 2,4 рази вищим, ніж у контролі.

Визначення ендogenous N-ацГА в структурах ока контрольних тварин показало, що розвиток експериментальної деструктивно-запальної патології супроводжується зниженням вмісту N-ацГА в рогівці, склері та райдужці. У період максимально виражених клінічних проявів запальної реакції ока у відповідь на пошкодження (відповідно в першу добу після проникаючого поранення, на 3 день при увеїті та хімічних опіках середньої важкості) визначався досить тісний зв'язок між ступенем виразності запальних явищ і рівнем N-ацГА в рогівці та склері (коефіцієнт рангової кореляції за Спірменом відповідно  $r=-0,68$  і  $r=-0,60$  при травмі,  $r=-0,72$  і  $r=-0,63$  при увеїті та  $r=-0,78$  і  $r=-0,67$  при опіках;  $p<0,05$ ).

На тлі інстиляцій ГА при травмі та увеїті зниження рівня ендogenous N-ацГА визначалося тільки в рогівці; у склері і райдужці його вміст не мав суттєвих розбіжностей з інтактними тваринами, а при опіках був достовірно вище, ніж у контролі.

Таким чином, на всіх моделях неінфекційної деструктивно-запальної патології ока ГА виявив виражену протизапальну, репаративну та кератопротекторну дію.

Проведене дослідження також показало, що незалежно від характеру ушкоджень деструкція тканин переднього відрізка ока супроводжується зниженням вмісту ендogenous N-ацГА. Інстиляції ендogenous ГА сприяють нормалізації рівня ендogenous N-ацГА.

Поповнюючи вміст ендogenous аміноцукру ГА нормалізує обмінні процеси в глікозаміноглікановому матриксі, знижує процес деструкції і стимулює синтез колагену, сприяє орієнтаційній упорядкованості новоутворених колагенових волокон.

#### ВИСНОВКИ

1. При експериментальних деструктивно-запальних захворюваннях ока визначається достовірно зниження вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну в його тканинах, більше за все — в рогівці і склері (відповідно в 1,3 та 1,2 рази при увеїті; в 1,2 та 1,1 рази при проникаючому пораненні; в 1,5 та 1,2 рази при хімічних опіках середньої важкості). Виразність динаміки ендogenous N-ацетилглюкозаміну у значній мірі відбиває ступінь деструкції тканин ока. Рівень ендogenous N-ацетилглюкозаміну в рогівці та склері ока корелює з виразністю клінічних проявів запальної реакції ока у відповідь на пошкодження.

2. При експериментальній неінфекційній деструктивно-запальній патології ока інстиляції 20% розчину ГА чинять протизапальну та кератопротекторну дію, стимулюють процеси репарації. Позитивний вплив ГА на клінічний плин супроводжується нормалізацією рівня ендogenous ацетилглюкозаміну в уражених тканинах ока, стимуляцією синтезу ГАГ і колагену.

3. Результати дослідження дозволяють розглядати ГА як перспективний лікарський засіб для лікування деструктивно-запальних захворювань переднього відрізка ока.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанець І.А., Бездетко Н.В., Попов С.Б., Отришко І.А. Динаміка фармакологічних досліджень по изучению аминсахара глюкозамина — потенциального противовоспалительного, репаративного и хондропротекторного средства //Матер. Междунар. конф. "Динаміка наукових досліджень". — Днепропетровск, 2002. — С. 49-50.
2. Зупанець І.А., Дроговоз С.М., Плющ С.І. и др. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале: Информац. письмо "Фармація". — Х., 1996. — Вып. 3. — 4 с.
3. Компендиум 2003 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2003. — 1388 с.
4. Логай І.М., Леус Н.Ф., Георгиев Д. и др. //Офтальмол. журн. — 2001. — №3. — С. 85-92.
5. Харитонов А. //Doctor. — 2002. — №1. — С. 91-92.

6. Anderson R.E. *Biochemistry and Metabolism of the Eye*. In "Fundamentals and principles of ophthalmology". — San Francisco, 1998. — P. 303-380.
7. Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M. // *Ann. Pharmacother.* — 1998. — Vol. 32, №5. — P. 574-579.
8. Constantine V.S., Mowry R.W. // *J. Invest. Derm.* — 1968. — №50. — P. 419-423.
9. Flach A. // *Ophthalmology.* — 2000. — Vol. 107, №7. — P. 1224-1226.
10. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 169-178.
11. Hawkey C.I., Langman M.J. // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 131-137.
12. Herbert E., Batterbury M. // *Eye News.* — 2000. — Vol. 6, №5. — P. 6-16.
13. Hurvitz L.M., Spaeth G.L., Zakhour I. // *Ophthalmol. Surg.* — 1994. — №5. — P. 394-399.
14. Kaji Y., Amano S., Oshika T. et al. // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 2000. — Vol. 26, №3. — P. 426-431.
15. Lin J.C., Rapuano C.J., Laibson P.R. et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 118, №8. — P. 1129-1132.
16. Price F.W. // *J. Cataract Refract Surg.* — 2000. — Vol. 26, №9. — P. 1263-1265.
17. Szucs P.A., Nashed A.H., Allegra J.R., Eskin B. // *Ann. Emerg. Med.* — 2000. — Vol. 35, №2. — P. 131-137.

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

Надійшла до редакції 19.09.2005 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату **"Цефтріаксон-БХФЗ"** (пор. д/ін. по 1 г у фл.) виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"

Хворій (36 років) з діагнозом правобічна нижньочасткова позагоспітальна пневмонія був призначений у комплексній фармакотерапії (одночасно приймала сульфокамфокаїн, вітамін С, амброксол) препарат "Цефтріаксон-БХФЗ" (по 1 г 2 раз на добу). Через п'ять днів після початку прийому препарату у хворої з'явилися висипання на тілі за типом кропив'янки з набряковим синдромом. Цефтріаксон-БХФЗ, сульфокамфокаїн та вітаміни були відмінені. Була призначена медикаментозна терапія супрастином, преднізолоном, активованим вугіллям. Зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Закарпатського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **"Унітіол"** (р-н д/ін. 5% по 5 мл в амп.) виробництва "Chemical & Pharmaceutical Joint Stock Company "Oktyabr", Російська Федерація

Хворому (47 років) з діагнозом гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром з метою дезінтоксикації був призначений унітіол (внутрішньом'язово по 5 мл 1 раз на добу). В перший день після застосування препарату у хворого з'явилися свербіж шкіри, висипання на шкірі рук, ніг, живота, спини у вигляді кропив'янки — алергічний дерматит. Одночасно одержував лазикс, еуфілін, еналаприл, рибоксин. Унітіол було відмінено. Для корекції стану пацієнта було призначено преднізолон. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. Хворий виписаний з лікарні з покращенням.

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

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ “ФІМОСТИН”

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Ю.В.Козелкова

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: гострий карагеніновий набряк; асептичне альтеративне запалення; мазь; антиексудативна та антиальтеративна активність*

*Наведені результати вивчення протизапальної дії нової комбінованої мазі “Фімостин” при гострому карагеніновому набряку та альтеративному асептичному запаленні шкіри у щурів. Препаратами порівняння служили відомі м’які лікарські засоби з протизапальною дією гель “Диклофенак-Здоров’я” та мазь “Пімафукорт” (Утапоуіші), які використовуються у сучасній урології для місцевого лікування фімозу. Вираженість антиексудативної активності мазі “Фімостин” на моделі карагенінового набряку була на рівні гелю “Диклофенак-Здоров’я”. За планіметричними показниками на моделі асептичного запалення шкіри мазь “Фімостин” сприяє скороченню строків загоєння виразок шкіри в 2 рази у порівнянні з контрольною патологією та гелем “Диклофенак-Здоров’я”, а також у 5,7 рази — у порівнянні з маззю “Пімафукорт”. Встановлено також, що мазь “Фімостин” активніше за референс-препарати сприяє нормалізації гематологічних та біохімічних показників до рівня інтактного контролю. Отримані результати дозволяють прогнозувати перспективність подальших клінічних досліджень мазі “Фімостин” з метою використання препарату для місцевої терапії фімозу та його ускладнення — баланопоститу.*

На сьогоднішній день однією з актуальних проблем в урології є вибір раціональної та ефективної терапії фімозу. Фімо́з — (phimosis; грец. замикання, закриття отвору) — патологічне звуження отвору крайньої плоті, яке не дозволяє оголити головку статевого члена. Застій і розкладання сечі та смегми (мазеподібної речовини на внутрішньому листку крайньої плоті) в препуціальній порожнині, подразнення голівки статевого члена, інфікування призводять до ускладнення фімозу — баланопоститу.

Захворювання на фімо́з часто зустрічається як у дитячій практиці, так і у дорослих. У лікуванні фімозу визначають два основні напрямки — оперативний (обрізання або пластичні операції на крайній плоті) і консервативний (розділення спайок безкровним методом та локальна терапія про-

тизапальними мазями). Місцеве лікування хворих на фімо́з протизапальними мазями — це новий напрямок в урологічній практиці, але він вже достатньо добре зарекомендував себе, особливо у дітей та хворих на цукровий діабет [4, 7]. Лікарські засоби, які застосовують у цьому випадку, головним чином закордонного виробництва. Склад деяких з них не завжди дозволяє застосовувати їх у дитячій практиці, що створює необхідність пошуку ефективних та безпечних препаратів вітчизняного виробництва [10, 12].

За даними літератури та практичної урології рекомендується застосування в терапії фімозу стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, які позитивно впливають на патогенез цього захворювання і дають можливість уникнути обрізання, яке до цього вважалося єдиним методом лікування [6, 8, 9, 11].

З огляду на патогенетичні аспекти фімозу до складу мазі, що розробляється, було запропоновано включити протизапальний та антимікробний компоненти. Застосування гормональних протизапальних засобів у дітей доцільне тільки за умови, якщо користь перевищує ризик, тому одним з діючих компонентів нової мазі був обраний сучасний нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) — натрію диклофенак. Цей препарат є “золотим стандартом” місцевої протизапальної терапії і одним з небагатьох НПЗЗ, які застосовують у лікуванні фімозу. Оскільки при інфекційному ускладненні виявляється як бактеріальна, так і грибова мікрофлора, антимікробний засіб повинен мати широкий спектр дії. Тому другим діючим компонентом був обраний сучасний антисептик мірамістин, який виявляє як антибактеріальну, так і фунгіцидну активність.

Метою запропонованої роботи було вивчення протизапальної активності (антиексудативної та ан-

Таблиця 1

**Антиексудативна активність комбінованої мазі “Фімостин” та 1% гелю  
“Диклофенак-Здоров’я” на моделі гострого карагенінового набряку стопи у щурів, n=6**

Препарати	Антиексудативна активність через											
	1 год		2 год		3 год		4 год		5 год		24 год	
	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %
Контрольна патологія	14,50±1,15	-	25,50±1,82	-	31,50±1,65	-	24,83±0,91	-	20,33±1,28	-	4,17±0,70	-
Мазь “Фімостин”	9,17±2,12*	37	13,00±0,86*	49	14,00±0,77*	56	14,50±1,98*	42	13,50±1,52*	25	2,00±0,73*	52
Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	8,40±1,36*	42	12,00±0,63*	53	12,67±1,73*	60	15,2±1,2*	39	14,20±1,16*	23	1,5±0,5*	64

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;
- 2)  $\Delta V$ , у. о. — величина набряку в умовних одиницях;
- 3) A, % — антиексудативна активність в %;
- 4) n — кількість тварин у групі.

тиальтеративної) нової комбінованої мазі “Фімостин”, розробленої для застосування в місцевій терапії фімозу та його ускладнень. Препаратами порівняння служили відомі аналоги за фармакологічною дією — комбінована стероїдна мазь “Пімафукорт” (Утапосчі) та протизапальний гель “Диклофенак-Здоров’я” (ТОВ ФК “Здоров’я”).

### Матеріали та методи

Для вивчення протизапальної активності нової мазі “Фімостин” використовували дві моделі: карагенінового набряку стопи і альтеративного асептичного запалення шкіри у щурів, викликаного розчином оцтової кислоти [1]. Показник антиексудативної активності препаратів на моделі карагенінового набряку визначали за здатністю зменшувати набряк стопи тварин дослідних груп у порівнянні з тваринами групи контрольної патології в динаміці через 1; 2; 3; 4; 5 і 24 години.

Для вивчення антиальтеративної активності викликали асептичні виразки у щурів шляхом підшкірного введення 9% розчину оцтової кислоти в об’ємі 0,5 мл на кожну тварину разом із внутрішньоочеревинною ін’єкцією декстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини. Лікування по-

чинали з того дня, коли шкірні виразки були сформовані, та продовжували протягом двох тижнів. Подальше лікування вказаними препаратами могло призвести до затримки процесу загоєння виразок і тому було недоцільним, оскільки до складу препаратів не входять компоненти, призначені для стимуляції репаративних процесів.

Основними показниками антиальтеративної дії препарату служили: площі виразок ( $S$ , см<sup>2</sup>), відсоток щурів з рубцями (%), динаміка гематологічних та біохімічних показників. Про інтенсивність білкового обміну у тварин робили висновок за рівнем загального білка за біуретовою реакцією та рівнем азотистого метаболіту в крові — сечовини за реакцією з діацетилмонооксимом [3]. Для оцінки стану мембрано-деструктивних процесів проводили визначення маркерних ферментів цитолізу — АлАТ і АсАТ у сироватці крові, вміст яких, як відомо з літератури, значно збільшується при некротичних процесах і травмах скелетних м’язів [2, 3]. Біохімічні та гематологічні показники реєстрували в динаміці 2 рази: на 7-й день і на 15-й день після розкриття виразок. Отримані результати досліджень обробляли за спеціальною програмою Statistica 5,0 for Windows на

ПК Pentium 200 за допомогою коефіцієнта Стьюдента (t) [5].

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів на моделі карагенінового набряку (табл. 1) свідчить про високу антиексудативну активність мазі “Фімостин” і гелю “Диклофенак-Здоров’я”, максимальний ефект яких проявився на 3-тю годину дослідження, що за даними літератури свідчить про їх переважно антипростагландинний механізм дії. Висока активність мазі “Фімостин” і препарату порівняння на 24 годину набряку може свідчити про повільне рівномірне вивільнення речовин із лікарської форми протягом доби. Порівняння середньодобової активності двох лікарських препаратів з диклофенаком натрію: мазі “Фімостин” (44%) і гелю “Диклофенак-Здоров’я” (47%) показало, що за вираженістю антиексудативної активності досліджуваний препарат не поступається препарату порівняння.

При вивченні антиальтеративної активності в результаті підшкірного введення оцтової кислоти у всіх тварин на місці введення флогогенного агенту утворились підшкірні виразки, які розкрились на 6-й день експерименту. З цього дня почали лікування тва-

Таблиця 2

**Планіметричні показники мазі “Фімостин” і препаратів порівняння на моделі асептичних шкірних виразок у щурів, n=6**

Дні лікування	Показник	Контрольна патологія	Мазь “Фімостин”	Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	Мазь “Пімафукорт”
1-й	S	4,58±0,67	3,53±0,29	3,57±0,23	4,24±0,14
3-й	S	4,30±0,61	2,77±0,30	2,62±0,24	3,09±0,38
5-й	S	2,05±0,45	1,57±0,39	1,80±0,26	2,28±0,35
7-й	S	1,34±0,27	1,10±0,25	1,62±0,21	2,07±0,42
9-й	S	1,08±0,41	0,63±0,14**	1,01±0,12	1,53±0,41
11-й	S	0,38±0,11	0,26±0,06**	0,49±0,08	0,88±0,25
13-й	S	0,250±0,007	0,15±0,04**	0,23±0,04	0,53±0,20
	% тварин з рубцями	16,7	16,7	16,7	-
15-й	S	0,15±0,05	0,06±0,02**	0,09±0,02	0,38±0,14
	% тварин з рубцями	16,7	33,3	33,3	-

Примітки:

- 1) S — площа асептичних виразок, см<sup>2</sup>;
- 2) \* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології, p≤0,05;
- 3) \*\* — відхилення вірогідне щодо мазі “Пімафукорт”, p≤0,05;
- 4) n — кількість тварин у групі.

рин. Спостереження за процесом загоєння виразок показали, що починаючи з 5-го дня лікування площа виразок у тварин усіх груп помітно скорочувалась порівняно з вихідними даними. Так, у групі тварин, яких лікували маззю “Фімостин”, на 5-й день площа виразок

скоротилась у 5,6 рази порівняно з вихідними даними, в 1,7 рази порівняно з площею виразок тварин контрольної патології, в 1,6 та в 2,4 рази порівняно з гелем “Диклофенак-Здоров’я” і маззю “Пімафукорт”. Починаючи з 9-го дня лікування, площа виразок

тварин, яких лікували маззю “Фімостин”, вірогідно відрізнялась від площі виразок тварин, яких лікували маззю “Пімафукорт”. Крім того, починаючи з 5-го дня лікування маззю “Пімафукорт”, площа виразок у цій групі тварин перевищувала показники контроль-

Таблиця 3

**Динаміка біохімічних показників на моделі асептичного запалення шкіри у щурів, n=6**

Групи тварин	Біохімічні показники сироватки крові			
	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	ТБК-активні продукти, мкмоль/г	АсАТ, ммоль/год · л
Інтактний контроль	84,71±11,42	3,89±0,78	0,600±0,082	0,430±0,021
7-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	53,80±11,44*	7,78±2,53*	0,800±0,075*	0,680±0,064*
Мазь “Фімостин”	65,91±13,83	5,97±1,76	0,60±0,10**	0,470±0,031**
Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	63,92±4,60	7,71±1,70*	0,54±0,11**	0,510±0,045**
Мазь “Пімафукорт”	61,14±2,29*	5,63±1,55	0,64±0,08**	0,55±0,02
15-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	74,86±6,44	7,41±1,45*	0,65±0,18	0,560±0,058*
Мазь “Фімостин”	75,37±8,57	4,43±0,72**	0,500±0,066	0,440±0,015**
Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	81,26±7,11	5,82±0,77	0,480±0,035	0,460±0,029**
Мазь “Пімафукорт”	62,22±3,51*	4,76±1,39	0,530±0,061	0,480±0,024**

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо інтактного контролю, p≤0,05;
- 2) \*\* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології, p≤0,05;
- 3) n — кількість тварин у групі.

Таблиця 4

**Динаміка гематологічних показників на моделі асептичних шкірних виразок у щурів, n=6**

Групи тварин	Гематологічні показники			
	Час зсідання крові, с	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л
Інтактний контроль	192,00±12,18	127,23±4,27	4,15±0,16	13,40±0,69
7-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	124,33±17,21*	90,84±3,95*	3,00±0,11*	22,00±0,70*
Мазь "Фімостин"	155,17±2,33**/**	101,91±5,38*	3,93±0,17	17,04±1,31**/**
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	174,00±5,35**	102,09±1,94*	3,40±0,16*	17,60±1,21**/**
Мазь "Пімафукорт"	144,33±10,40*	82,34±2,17*	2,84±0,10*	24,33±0,52*
15-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	172,00±6,02	108,82±2,86*	3,97±0,11	21,38±1,09*
Мазь "Фімостин"	207,00±6,86**/**	113,83±5,95	3,97±0,09	14,00±1,07**
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	209,83±4,76**/**	110,84±5,10*	3,93±0,21	16,33±1,20**
Мазь "Пімафукорт"	172,17±6,58	100,34±3,54*	3,28±0,07	17,88±1,39**

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо інтактного контролю, p<0,05;
- 2) \*\* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології, p<0,05;
- 3) \*\*\* — відхилення вірогідне щодо мазі "Пімафукорт", p<0,05;
- 4) n — кількість тварин у групі.

ної патології, що, враховуючи наявність стероїдного компоненту у складі препарату, свідчить про пригнічення процесів грануляції та епітелізації у тварин під впливом мазі, а отже — про неефективність мазі "Пімафукорт" на цій моделі.

Дослідження біохімічних показників у тварин контрольної патології на 7 день після розкриття виразок показало вірогідне до інтактного контролю підвищення рівня маркерного ферменту цитолізу — АсАТ та збільшення рівня ферменту АлАТ (табл. 3), що свідчить про вихід амінотрансфераз у кров'яне русло. Другою причиною гіперферментемії може бути збільшення каталітичної активності цих ферментів як безпосередньо в місці ушкодження, так і при надходженні їх до кров'яного русла. На тлі мембранодеструктивних процесів у сироватці крові тварин контрольної патології відбулося вірогідне порівняно з інтактним контролем збільшення рівня сечовини — кінцевого продукту розпаду білків, що може свідчити про розпад некротичних тканин в організмі тварин. Поряд з

вищевказаними змінами у сироватці крові тварин вірогідно знизився рівень загального білка та підвищився рівень ТБК-активних продуктів, що свідчить про перебіг катаболічних процесів та активацію процесів ПОЛ у тварин контрольної патології. Лікування тварин маззю "Фімостин" та гелем "Диклофенак-Здоров'я" на 7-й день активно вплинуло на рівень АсАТ і ТБК-активних продуктів і сприяло їх вірогідному щодо контрольної патології зниженню до рівня інтактного контролю. За показниками загального білка досліджувані препарати не досягли рівня інтактного контролю, а під впливом мазі "Пімафукорт" вірогідно відрізнялись від інтакту. Рівень сечовини в сироватці крові тварин, які отримували лікування, на 7-й день перевищував рівень інтактного контролю (вірогідно під впливом гелю "Диклофенак-Здоров'я").

При дослідженні біохімічних показників у сироватці крові тварин контрольної патології на 15-й день експерименту рівень сечовини залишився на попередньому рівні, а показники кількості внут-

рішньоклітинного ферменту АсАТ вірогідно перевищували показники інтактного контролю. У тварин відбулося зниження ТБК-активних продуктів і підвищення показників загального білка у сироватці крові тварин, що свідчить про зниження запального процесу в організмі тварин. На 15-й день лікування під впливом мазі "Фімостин" та гелю "Диклофенак-Здоров'я" спостерігали тенденцію до підвищення рівня загального білка, зниження кількості ТБК-активних продуктів та вірогідне щодо контрольної патології зниження рівня АсАТ і рівня сечовини (вірогідне під впливом мазі "Фімостин"). У групі тварин, яких лікували маззю "Пімафукорт", показники загального білка на 15-й день залишались вірогідно низькими стосовно інтактного контролю (табл. 2). Вказана динаміка біохімічних показників у групі контрольної патології і в групах тварин, що отримували лікування, свідчить про припинення розпаду некротичних тканин, зниження вільнорадикальних процесів і підвищення синтезу сполучної тканини у ці строки дослідження.

Таблиця 5

**Динаміка деяких показників лейкоцитарної формули крові на моделі асептичних шкірних виразок у щурів, n=6**

Групи тварин	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити
Інтактний контроль	7,83±0,48	13,83±0,98	82,00±0,52	0,00±0,00
7-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	7,00±0,57	10,33±0,27*	75,83±0,98*	0,33±0,21*
Мазь "Фімостин"	6,50±0,76	11,00±0,73	80,17±0,49	0,17±0,17
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	5,86±0,70	13,17±1,30	79,67±0,48	0,17±0,17
Мазь "Пімафукорт"	5,83±0,48	11,83±0,65	79,67±0,71	0,17±0,17
15-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	5,33±0,33	10,33±0,42*	79,67±0,99	0,17±0,17
Мазь "Фімостин"	7,50±0,56**	11,50±0,62	78,00±0,86	0,00±0,00
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	7,17±0,65**	11,83±0,70	76,67±0,92	0,17±0,17
Мазь "Пімафукорт"	5,67±0,88	12,50±0,85	78,83±1,33	0,00±0,00

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;
- 3) n — кількість тварин у групі.

У клінічній картині крові тварин контрольної патології на 7-й день після розкриття асептичних виразок спостерігалось (табл. 4) вірогідне щодо інтактного контролю зменшення часу зсідання крові, зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитів і еритроцитів та підвищення кількості лейкоцитів, що вказувало на перебіг запального процесу у тварин під впливом оцтової кислоти. У лейкоцитарній формулі тварин контрольної патології (табл. 5) відбулося вірогідне зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів та підвищення кількості моноцитів, що вказує на перебіг запалення за рахунок нейтрофільно-моноцитарного паростка. Під впливом мазі "Фімостин" та гелю "Диклофенак-Здоров'я" через 7 днів лікування, на відміну від контрольної патології, відбулося вірогідне зменшення кількості лейкоцитів і збільшення часу зсідання крові, що свідчить про зниження запального процесу в цих групах (табл. 4). У групі тварин, яких лікували препаратом порівняння — маззю "Пімафукорт", на відміну від мазі "Фімостин" та гелю "Диклофенак-Здоров'я" показники часу зсі-

дання крові і лейкоцитів вірогідно відрізнялись від показників інтактного контролю та знаходились на рівні контрольної патології. В лейкоцитарній формулі тварин (табл. 5) дослідних груп на 7-й день лікування вірогідних відмінностей від показників інтактного контролю не було виявлено.

Картина крові у тварин контрольної патології на 15-й день після розкриття виразок мала позитивні зміни, які виражалися у підвищенні рівня гемоглобіну і кількості еритроцитів, збільшенні часу зсідання крові, зменшенні кількості моноцитів. Але в крові тварин спостерігався виражений лейкоцитоз та сегментоядерна нейтрофілія. Порівняно з гематологічними показниками інтактних тварин у цілому картина крові тварин контрольної патології свідчила про припинення гострого запалення і підтверджувала перехід 1-ої гнійно-некротичної фази у 2-гу фазу грануляції і проліферації, незважаючи на вірогідно високий рівень лейкоцитів та вірогідно низький рівень гемоглобіну.

Через 15 днів лікування маззю "Фімостин" та гелем "Диклофенак-Здоров'я" у тварин спостере-

рігали вірогідне по відношенню до контрольної патології та мазі "Пімафукорт" збільшення часу зсідання крові і зниження до рівня інтактного контролю кількості лейкоцитів (табл. 4). Незважаючи на позитивну динаміку гематологічних показників під впливом гелю "Диклофенак-Здоров'я" та мазі "Пімафукорт", залишався вірогідно низьким щодо інтактного контролю рівень гемоглобіну. В лейкоцитарній формулі тварин на 15-й день лікування відбулося відновлення всіх показників до рівня інтактного контролю (крім низького показника паличкоядерних нейтрофілів у групі тварин, яких лікували маззю "Пімафукорт").

Отже, отримані дані планіметричних, біохімічних та гематологічних показників на моделі асептичної оцтовокислої виразки показали, що мазь "Фімостин" виявила лікувальний ефект, який не поступався препарату порівняння — гелю "Диклофенак-Здоров'я" та перевищила ефект мазі "Пімафукорт".

#### ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого карактерного набряку стопи у щурів

мазь “Фімостин” проявила виразну антиексудативну активність (в середньому 44%) на рівні препарату порівняння — 1% гелю “Диклофенак-Здоров’я” (47%).

2. На моделі альтеративного асептичного запалення шкіри у щурів мазь “Фімостин” за лі-

кувальною дією (планіметричними, гематологічними та біохімічними показниками) виявила лікувальний ефект, який не поступався препарату порівняння — гелю “Диклофенак-Здоров’я”, та перевищила ефект мазі “Пімафукорт”.

3. Встановлена виразна проти-запальна та ранозагоювальна активність мазі “Фімостин” свідчить про перспективність подальших клінічних досліджень і можливість використання препарату для місцевої терапії фімозу та його ускладнення — баланопоститу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — К., 2000. — Т. 2. — 463 с.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — М.: Элиста “Джангар”, 2001. — 216 с.
4. Переверзев А.С. Клиническая урология. — Х.: Факт, 2000. — 360 с.
5. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
6. Chu C.C., Chen K.C., Diao G.Y. //J. Urol. — 1999. — №162 (3 Pt 1). — P. 861-863.
7. Dewan P.A., Tien H.S., Chieng D.S. //J. Pediatr. Child. Health. — 1996. — №32. — P. 285-289.
8. Fleet M.S., Venyo A.K.G., Rangecroft L. //J. R. Coll. Surg. Edin. — 1995. — №40. — P. 243-245.
9. Kluge E-H. //Can. Med. Assoc. J. — 1994. — №150. — P. 1542.
10. Meulen Ph.H., Delaene K.R.J. //Eur. Urol. — 2001. — №40. — P. 196-200.
11. Persad R., Sharma S., McTavish J. et al. //Br. J. Urol. — 1995. — №75. — P. 91-93.
12. Zafar F., Thompson J.N., Pati J. et al. //Br. J. Surg. — 1993. — №80. — P. 859.

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

Надійшла до редакції 14.11.2005 р.



## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ “МІРАМЕФ-ДАРНИЦЯ” НА МОРФОГЕНЕЗ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ю.В.Федорчук, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: рана; регенерація; комбінована мазь; репаративні властивості

*Наведені результати вивчення фармакологічної ефективності нової мазі “Мірамеф-Дарниця”, призначеної для лікування ранового процесу та запальних уражень шкіри. Мазь розроблена вченими Національного фармацевтичного університету та містить мефенамову кислоту, мірамістин і декспантенол, що забезпечує її виражені протизапальні, антибактеріальні, антиоксидантні та репаративні властивості. В умовах експериментальних трафаретних ран у щурів на мікроструктурному рівні встановлений стимулювальний вплив нової мазі на процес репарації ураженої ділянки. Препарат виражено прискорює проліферативні процеси в рані, формування сполучної тканини та сприяє утворенню м'якого рубця. Це супроводжується стимулюванням регенерації епітелію, відновленням його функціональних характеристик. За виваженістю репаративної дії на мікроструктурному рівні мазь “Мірамеф-Дарниця” не поступається препарату порівняння — мазі метилурациловій. Одержані результати підтверджують виражені ранозагоювальні властивості нової комбінованої мазі “Мірамеф-Дарниця” та дозволяють рекомендувати її для місцевої терапії уражень, що супроводжуються порушенням цілісності шкірного покриву.*

Інтенсивний розвиток науково-технічного прогресу, механізація виробництва та побуту, підвищення динаміки життя призводять до зростання травматизму, що обумовлює актуальність лікування ранового процесу. Проблема терапії ран ускладнюється ростом антибіотикорезистентності мікроорганізмів, зниженням імунологічного захисту, посиленням алергізації пацієнтів внаслідок підвищеної хімізації народного господарства та поліпрагмазії у медичній практиці [2-5, 19, 20]. Вказане свідчить про необхідність удосконалення існуючих та пошуку нових засобів фармакотерапії ран, перш за все, для зовнішнього застосування.

Специфічність патогенезу ран вимагає індивідуального підходу до вибору лікарського засобу для зовнішнього застосування в залежності від фази ранового процесу. Згідно з сучасними уявленнями перебіг патологічного процесу у рані незалежно від при-

чин, які його викликають, налічує три послідовні фази: гнійно-некротичну (перша фаза), фазу утворення грануляцій (друга фаза) та фазу епітелізації (третя фаза) [6, 7, 15, 18]. Правильний підбір діючих компонентів та мазевої основи є запорукою успішного лікування та профілактики розвитку ускладнень ранового процесу [13, 14, 16].

На кафедрі промислової фармації під керівництвом проф. Чуєшова В.І. розроблена нова комбінована мазь “Мірамеф-Дарниця”, призначена для лікування ран наприкінці першої та у другій фазі ранового процесу. Вказані фази характеризуються помірно вираженим запальним процесом, зниженням кількості мікроорганізмів у рані, очищенням рани від некротичного вмісту та активацією репаративних процесів і появою грануляційної тканини [7, 11, 12, 17]. У зв'язку з цим до складу мазі були введені такі компоненти: протизапальний засіб мефена-

мова кислота, антибактеріальний препарат широкого спектра дії мірамістин, стимулятор репаративних процесів декспантенол та димексид, який проявляє місцевознеболювальні, антимікробні, антиоксидантні, протизапальні властивості і традиційно використовується у фармацевтичному виробництві як провідник лікарських засобів через біологічні мембрани. Для запобігання пересихання рани та ушкодження грануляційної тканини використана полімерна основа з помірною осмотичною активністю.

Комплекс фармакологічних досліджень мазі “Мірамеф-Дарниця”, проведений на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої, дозволив встановити виражені протизапальні, антибактеріальні, протиалергічні властивості, що обумовило доцільність вивчення її лікувальної дії на експериментальних моделях ранового процесу [9].

На моделі трафаретних ран у щурів було встановлено, що мазь “Мірамеф-Дарниця” достовірно прискорює швидкість загоєння ран

**Вплив мазі “Мірамеф-Дарниця” на морфогенез ранового процесу на моделі трафаретних ран у щурів (бали), n=90**

Показник		Термін спостереження, дні	Групи тварин			
			Контрольна патологія	Мазь “Мірамеф-Дарниця”	Метилурацилова мазь	
Ступінь зрілості грануляцій	Клітинна насиченість	5	2,5	2,0	2,25	
		8	3,5	2,25	2,75	
		12	3,0	1,25	2,0	
		16	1,66	0	0,37	
	Загальна сума балів			10,66	5,5	7,37
	Васкуляризація	5	0,25	2,0	2,0	
		8	1,75	2,25	2,75	
		12	2,75	1,75	2,0	
		16	0,66	0	0,25	
	Загальна сума балів			5,41	6,20	7,00
	Волокноутворення	5	0	0,25	0,5	
		8	0,9	0,9	1,12	
		12	1,56	2,87	2,70	
		16	3,33	4,0	4,0	
Загальна сума балів			5,79	8,02	8,32	
Швидкість епітелізації поверхні	Формування епітелію	5	0	0,63	1,0	
		8	0,25	2,0	2,25	
		12	2,0	3,5	3,6	
		16	3,33	4,00	4,00	
	Загальна сума балів			5,58	10,13	10,85
	Диференціювання шарів у епітелії	5	0	0	0	
		8	0	1,0	1,5	
		12	0,5	3,5	3,4	
		16	3,0	4,0	4,0	
	Загальна сума балів			3,5	8,5	8,9

на рівні препарату порівняння — метилурацилової мазі (у 3,99 та 3,73 рази відповідно у порівнянні з контрольною патологією). Крім того, препарат зменшує цитолітичні процеси та більш виразно, ніж препарат порівняння відновлює синтез білка, що характеризується підвищенням рівня загального білка у сироватці крові, РНК та ДНК у гомогенаті шкіри та зменшенням вмісту сечовини у крові [10].

Метою цього дослідження стало підтвердження лікувальної дії нової комбінованої мазі “Мірамеф-Дарниця” на мікроструктурному рівні. У завдання роботи

входило дослідження впливу мазі на морфогенез ранового процесу на моделі трафаретних ран у щурів у порівнянні з метилурациловою маззю.

#### Матеріали та методи

Досліди проводили на білих безпородних щурах з масою тіла 160-200 г, вирощених у розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ. Трафаретні рани відтворювали за допомогою механічного пробійника на попередньо депільованій ділянці шкіри бокової поверхні тіла щурів під барбаміловим наркозом [8].

Тварини були розподілені на 3 групи: перша група тварин (конт-

рольна патологія), яких після відтворення ранового процесу не лікували; друга дослідна група тварин, яких після відтворення патології лікували маззю “Мірамеф-Дарниця”; третя дослідна група тварин, яких після відтворення патології лікували метилурациловою маззю. Лікування маззю починали з 2-го дня після відтворення рани. Дефекти шкіри залишали відкритими протягом усього експерименту.

Забір матеріалу для світло-оптичного дослідження проводили на 5, 8, 12 та 16 дні після моделювання патології. Ділянку рани відокремлювали разом з приле-

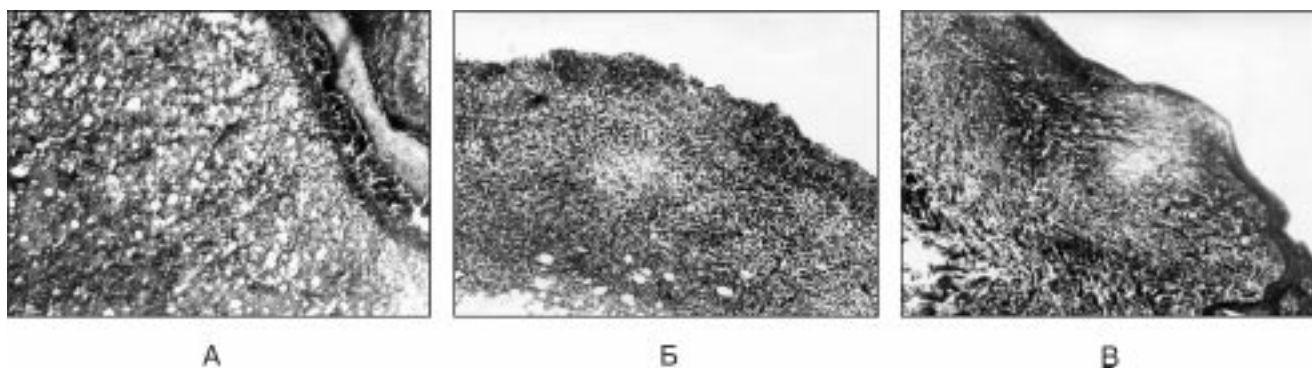


Рис. 1. Повношарова рана шкіри нелікованого щура. Гематоксилін-еозин. x100

А — 5-й день експерименту. Видно великий фібринозно-лейкоцитарний шар, який заповнює дефект

Б — 8-й день експерименту. Дефект вистелений грануляційною тканиною з помірною кількістю новоутворених кровоносних судин в області дна

В — 12-й день експерименту. Слабка крайова епітелізація, грануляційна тканина з досить великою кількістю клітинних та судинних складових

люю здоровою шкірою. Після стандартної обробки зразків зрізи для оглядової мікроскопії фарбували гематоксиліном та еозином [1]. Вираженість патологічного процесу та лікувальну дію препаратів на мікроструктурному рівні оцінювали напівкількісно за 5-бальною шкалою:

- 0 балів — ознака відсутня;
- 1 бал — ознака виражена слабо;
- 2 бали — ознака виражена помірно;
- 3 бали — ознака виражена виразно;
- 4 бали — ознака виражена різко.

Визначали такі характеристики, як ступінь зрілості грануляцій та швидкість епітелізації поверхні рани. Для молодшої незрілої тканини характерна висока клітинна

насиченість та слабка васкуляризація. Тому ступінь зрілості грануляцій оцінювали за інтенсивністю клітинної насиченості, васкуляризації та волокноутворення у рані. При формуванні рубця відбувається редукція кровоносних судин. Про швидкість епітелізації поверхні судили за темпами зростання епітеліального клину та диференціюванням шарів у епітелії. Усі вказані показники оцінювали в балах за наведеною вище шкалою.

#### Результати та їх обговорення

Результати проведеного дослідження наведені на рис. 1-3 та у таблиці.

Як показали дослідження, на 5-й день після травми у всіх тва-

рин групи контрольної патології в рановому дефекті домінували зміни некротично-запального характеру. Майже 2/3 об'єму дефекту займав фібринозно-лейкоцитарний шар, під яким розташований шар дуже незрілої грануляційної тканини. Грануляції були дуже вузькі та склалися з великої кількості недиференційованих клітин з домішками нейтрофільних лейкоцитів. Ознак епітелізації не спостерігали (рис. 1А).

На 8-й день досліду лише у 50% щурів цієї групи грануляційна тканина, яка заповнювала дефект, мала більш зрілий, ніж у попередній строк характер. У ній було багато лімфоїдних клітин та помірна кількість вертикально орієнтованих кровоносних судин, у достатній кількості були наявні

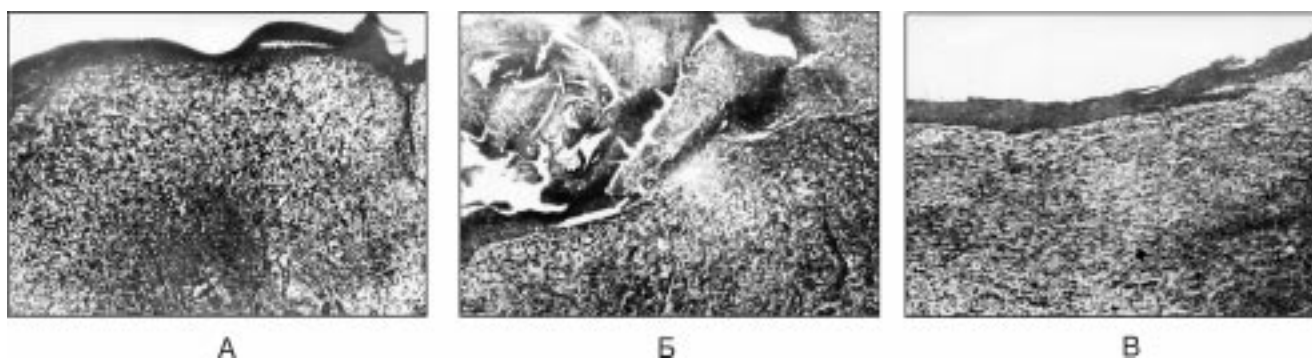


Рис. 2. Повношарова рана шкіри щура, якого лікували маззю "Мірамеф-Дарниця". Гематоксилін-еозин. x100

А — 5-й день експерименту. Дефект заповнений молодшою грануляційною тканиною з великою кількістю новоутворених кровоносних судин і клітинним матеріалом

Б — 8-й день експерименту. Під сукроватицево-некротичною кіркою, що відторгалася, — новоутворений шар епітелію з диференціюванням шарів, волокноутворення в крайових зонах дефекту

В — Зона колишнього дефекту. Рубець має пухкий волокнистий характер, містить достатню кількість клітин та судин

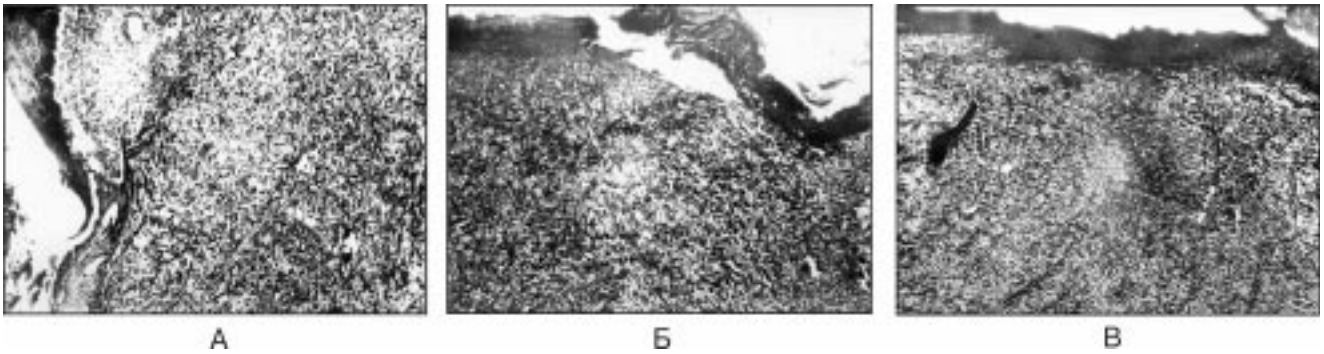


Рис. 3. Повношарова рана шкіри щура, якого лікували метилурациловою маззю. Гематоксилін-еозин.  $\times 100$

- А — 5-й день експерименту. Початковий ріст епітелію, молода грануляційна тканина  
 Б — 8-й день експерименту. Грануляційна тканина різного ступеня зрілості в різних зонах дефекту. Виражений ріст епітеліального пласта  
 В — Загоєний дефект шкіри на 12-й день експерименту. Пухка волокниста тканина рубця ще має кровоносні судини і клітинний матеріал

фібробласти, які у глибоких шарах дефекту мали упорядковану просторову орієнтацію. На ділянках, що межують зі здоровою шкірою, та в зоні дна рани були видні ознаки волокноутворення. У решти тварин грануляції були васкуляризовані у незначній мірі (рис. 2Б). Майже у всіх тварин зберігався досить виразний поверхневий фібринозно-лейкоцитарний шар.

На 12-й день після травми у більшості щурів групи контрольної патології новоутворена тканина, що заповнювала рановий дефект, ще не мала виразних ознак волокноутворення. Вона містила велику кількість клітинних та судинних складових, зберігався досить великий поверхневий фіброзно-лейкоцитарний шар (рис. 2В). Лише у найглибших зонах дефекту спостерігали осередки волокнистої тканини. У однієї тварини волокноутворення було помітне також і в периферичних зонах рани. В цілому регенерація епітелію була слабко виражена. Епітеліальний клин складався з 2-3 рядів сплоснених клітин, які “наповзали” на поверхню рани з краю.

На 16-й день у 67% щурів у зоні колишнього дефекту був сформований м’який рубець, прикритий потовщеним епітелієм. Волокниста тканина рубця містила ще достатню кількість клітинного матеріалу. У 33% щурів загоєння дефекту не спостерігали. У цих тварин у новоутвореній тканині волокнистий шар з великою кіль-

кістю домішок клітин (фібробластів та лімфоцитів) займав до 3/4 об’єму дефекту, решту — досить незріла грануляційна тканина з гнійним нальотом на поверхні.

На відміну від тварин групи контрольної патології, у 75% щурів, лікованих маззю “Мірамеф-Дарниця”, вже на 5-й день після травми у рановому дефекті під фібринозно-лейкоцитарним шаром спостерігали наявність значно більш зрілої грануляційної тканини. Ця тканина була в достатній мірі рівномірно васкуляризована, містила поряд з лімфоцитами досить диференційовані фібробласти, які в глибоких зонах дефекту мали вже упорядковану орієнтацію. Сам об’єм грануляції був більшим, ніж у групі контрольної патології. У цей же строк відмічали початковий ріст нового епітелію (рис. 2А). У однієї тварини були виявлені явні ознаки волокноутворення в області дна дефекту. Протягом наступного строку спостереження (8-16 дні експерименту) темпи росту та зрілості грануляційної тканини у рановому дефекті щурів, лікованих маззю “Мірамеф-Дарниця”, набагато випереджали за даними показниками нелікованих тварин. Так, на 8-й день після травми грануляційна тканина, що заповнила дефект, у всіх випадках була васкуляризована по всій глибині, містила багато фібробластів, у крайових зонах та в області дна мала

волокнистий характер. У новоутвореному епітеліальному клині визначали слабкі ознаки диференціювання шарів (рис. 2Б). На 12-й день у 75% щурів спостерігали повне загоєння дефекту. Гістологічно шкірний регенерат поданий епітелізованим волокнистим рубцем з помірним клітинним і судинним компонентами. Він прикритий дещо потовщеним епідермісом, в якому видні характерні шари. Волосся і сальних залоз у рубці не було виявлено (рис. 2В). На 16-й день у всіх тварин, лікованих маззю “Мірамеф-Дарниця”, на місці дефекту визначався волокнистий рубець. Волокна були більш грубими, ніж у попередній період спостереження. У тканині були практично відсутні кровоносні судини, знижена кількість клітинного матеріалу. Регенований епітелій дещо потовщений. В субепітеліальному шарі відмічали нерізко виражену сосочковість, одиничні волосяні фолікули.

Мазь метилурацилова теж прискорювала загоєння дефекту шкіри, проте у тварин, лікованих препаратом порівняння, спостерігали більшу варіабельність стану дефекту. На 5-й день після травми у рановому дефекті визначали досить поширений фібринозно-лейкоцитарний шар, під яким видно різну за об’ємом грануляційну тканину, в цілому незрілого типу, але місцями в ній спостерігали скупчення хаотично орієнтованих фібробластів та мо-

лоді кровоносні судини. Відмічений ріст епітеліального клину у більшості щурів був без видимої диференціації шарів у ньому (рис. 3А).

На 8-й день у всіх тварин у дефекті різко зменшився або був відсутній фібринозно-лейкоцитарний шар. Грануляційна тканина залишалась густоклітинною, але серед клітин спостерігали багато по-різному орієнтованих фібробластів, зберігався високий ступінь васкуляризації тканини. В одному випадку прослідковувалося волокноутворення у крайових зонах дефекту. Продовжувався ріст новоутвореного епітелію, прослідковувалась початкова диференціація шарів у ньому (рис. 3Б).

На 12-й день у 80% щурів рановий дефект був відсутній. На його місці — волокниста тканина з ще досить великим вмістом клітин і кровоносних судин, прикрита помірно потовщеним епідермісом звичайного вигляду (рис. 3В). У деяких випадках відмічений сосочковий шар.

На 16-й день загоєння ранового дефекту спостерігали у 100% тварин, лікованих метилурациловою маззю. Волокниста тканина на місці колишнього дефекту зберігала слабку васкуляризацію і наявність клітинного матеріалу. Рубець покритий помірно потовщеним епідермісом. Рідко видно волосяні фолікули.

Для більшої наочності та зручності порівняння темпів дозрівання грануляційної тканини в рановому дефекті та швидкості росту і диференціювання епітелію у щурів різних груп проведена напівкількісна оцінка цих ознак (табл.).

Як видно з наведених даних, у щурів групи контрольної патології були помітно знижені як темпи дозрівання грануляційної тканини (перевага клітинного компонента, затримка васкуляризації та редукції судин, волокноутворення), так і швидкості росту ре-

генерованого епітелію. Все це призводило до зменшення відсотка тварин з повним загоєнням дефекту наприкінці експерименту (лише 67% на 16-й день).

Мазь “Мірамеф-Дарниця” на моделі трафаретних ран шкіри проявляє виражену репаративну дію. Якщо у нелікованих щурів у перші 5 днів у рані домінували некротично-запальні процеси, то після застосування мазі в ранах у цей період дослідження вже відмічали не тільки зменшення клітинного вмісту та кращу васкуляризацію молоді тканини, а й ознаки волокноутворення в ній та початкові явища регенерації епітелію. В цілому показник ступеня зрілості грануляцій при застосуванні мазі “Мірамеф-Дарниця” перевищував цей показник у тварин групи контрольної патології в цей період у 1,54 рази. У подальшому раніше починалася перебудова архітекtonіки грануляційної тканини. Вона втрачала клітинний компонент, кровоносні судини регресували, тканина набувала характеру волокнистого рубця. Кровоносні судини грануляційної тканини мали виражені ознаки регресії. Слід відзначити, що під впливом мазі “Мірамеф-Дарниця” швидкість втрати грануляційною тканиною клітинних компонентів та регресія кровоносних судин була у 1,8 рази вищою, а перетворення на рубець — у 1,65 рази вищим, ніж у групі контрольної патології. Як наслідок цього повне загоєння ранового дефекту відбувалося вже на 12-й день досліджу у 75% щурів та на 16-й день — у 100%.

У цілому протягом досліджу ступінь зрілості грануляційної тканини під впливом мазі “Мірамеф-Дарниця” був вищим в середньому у 1,5 рази (1,94 рази — за показником зменшення клітинної насиченості, у 1,15 рази — за темпами васкуляризації і редукції

судин та у 1,4 рази — за вираженістю волокноутворення).

Препарат порівняння — метилурацилова мазь також проявив на цій моделі ранозагоювальний ефект, який за деякими показниками (волокноутворення, швидкість епітелізації) у перші 8-м днів експерименту був дещо більше виражений, ніж у мазі “Мірамеф-Дарниця”, а за деякими (клітинною насиченістю, васкуляризацією) — поступався їй. У подальшому стимулювальний вплив обох мазей на регенеративні процеси епітелію та на формування рубця був виражений майже на одному рівні. В той же час препарат порівняння не так активно впливав на реорганізацію рубця.

Таким чином, на основі проведених досліджень впливу мазі “Мірамеф-Дарниця” на динаміку морфологічних змін трафаретних ран шкіри у щурів можна зробити висновок про те, що досліджувані препарат проявляє виражену ранозагоювальну дію, значно прискорює проліферативні процеси в рані, формування сполучної тканини, утворення м'якого рубця. Це супроводжується стимулюванням регенерації епітелію, відновленням його функціональних характеристик.

#### ВИСНОВКИ

1. Нова комбінована мазь “Мірамеф-Дарниця” проявляє виражену репаративну дію на моделі трафаретних ран у щурів.

2. На мікроструктурному рівні репаративна дія мазі полягає у прискоренні визрівання грануляційної тканини та формування м'якого рубця і стимуляції регенерації епітелію.

3. За вираженістю репаративної дії на мікроструктурному рівні мазь “Мірамеф-Дарниця” не поступалася препарату порівняння мазі метилурацилової, але у той же час виявляла деякі гістологічні особливості в характері цього ефекту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. — М.: Медицина, 1980. — С. 216.

2. Адарченко А.А. //Здравоохранение республики Беларусь. — 1997. — №6. — С. 45-48.
3. Бенсман В.М., Сидоренко О.В., Федоренко С.С., Еременко А.А. Хирургический сепсис и некоторые вопросы его патогенетического лечения //Матер. Междунар. конф. “Раны и раневая инфекция”. — М., 1998. — С. 206-207.
4. Капуцкий В.Е., Абаев Ю.К., Семенкова Г.Н., Коваленко Е.И. Эволюция гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и разработка методов лечения //Матер. Междунар. конф. “Раны и раневая инфекция”. — М., 1998. — С. 256-258.
5. Раны и раневая инфекция: Руковод. для врачей / Под ред. М.И.Кузина, Б.М.Костюченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.
6. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Е.П.Безуглая, С.Г.Белов, В.Г.Гуныко и др. Под ред. Б.М.Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
7. Цибуляк В.Н., Цибуляк Г.Н. Травма, боль, анестезия. — М.: Медицина, 1994. — 224 с.
8. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Кальф-Каліф С.С. //Вісник фармації. — 2001. — №3 (27). — С. 123-124.
9. Яковлева Л.В., Федорчук Ю.В. Скрининговое изучение противовоспалительной активности различных композиций экспериментальной мази “Мирамеф” //Лекарства — человеку. — Т. XVI, №1-2. — Х., 2001. — С. 565-572.
10. Яковлева Л.В., Федорчук Ю.В. //Вісник фармації. — 2005. — №1 (41). — С. 65-68.
11. Almeyr P. Wound Healing and Skin Physiology. — Berlin: Springer, 1995. — 717 p.
12. Bast Aalt, Halnen Guido R.M.M., Doclam Cus I.A. //Americ. J. Med. — 1991. — Vol. 91, №3. — P. 2-13.
13. Blaisdell F.W., Trunkey D.D. Cervicotoracic trauma. In trauma management. — New York: Thieme, 1994. — 117 p.
14. Buntain W.L. Management of pediatric trauma. — Philadelphia ect.: Saunders, 1995. — 788 p.
15. Center of Studies and Research in Biomedicine //Eur. Epimarker. — 2001. — Vol. 3, №4. — P. 1-7.
16. Diebschlag W., Nocker W., Lehmacher W., Rehn D. //J. Pharm. Med. — 1994. — №4. — P. 7-14.
17. Fleche C., Clement M.C., Zeggane S., Faucon J.P. //Rev. Sci. Tech. — 1997. — Vol. 16, №2. — P. 609-619.
18. Halliwell B. //Pathol. Biol. — 1996. — Vol. 44, №1. — P. 6-13.
19. Kinjo J., Nagao S., Tanaka T. et al. //Biol. Pharm. Bull. — 2001. — Vol. 24, №12. — P. 1443-1445.
20. Silva O., Duarte A., Pimentel M. et al. //J. Ethnopharmacol. — 1997. — Vol. 57, №3. — P. 203-207.

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

Надійшла до редакції 26.10.2005 р.

# Реферати



---

UDC 615.2/.3.038 (035)

A VIEW ON THE RESPONSIBLE SELF-TREATMENT CONCEPTION IN MODERN CONDITIONS

O.P.Victorov, O.V.Matveeva, V.P.Yachenya

The questions related to the process of the responsible self-treatment in Ukraine in modern conditions have been considered and advantages and disadvantages of this phenomenon have been given. The conditions for safe self-medication treatment, the role of a doctor, a pharmacist and a patient and interactions between them have been determined. The problem of prescription and OTC dispensing of medications in a chemist's has been presented. The author's attitude to such components of the successful self-medication as professional training level of doctors and pharmacists, the patient's awareness and compliance has been substantiated. The influence of some factors developing the process of the self-treatment, namely, drug advertising in mass media, the level of material provision of the population, etc. has been analysed as well. The analysis of self-treatment safety in Ukraine has been carried out according to the data of the Pharmacological Supervision Department.

---

УДК 615.2/.3.038 (035)

ВЗГЛЯД НА КОНЦЕПЦИЮ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

О.П.Викторов, О.В.Матвеева, В.П.Яйченя

Рассмотрено состояние развития ответственного самолечения в Украине в современных условиях, представлены позитивные и негативные стороны этого явления. Определены условия безопасного развития самолечения, роль в этом процессе врача, провизора, пациента и взаимоотношений между ними. Представлена проблема рецептурного и безрецептурного отпуска лекарственных препаратов в аптеке. Обосновано отношение авторов к таким составляющим успешного самолечения, как уровень подготовки врачей, провизоров, уровень просвещенности пациентов и их комплаентность. Также проанализировано влияние некоторых факторов, влияющих на развитие самолечения, а именно: рекламы лекарственных препаратов в средствах массовой информации, уровня материального обеспечения населения и т.д. Проведен анализ безопасности самолечения в Украине по данным отдела фармакологического надзора.

---

UDC 615.22: 616.379-008.9-085

THE METABOLIC EFFECTS OF A COMBINED HYPOTENSIVE AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN INSULIN RESISTANCE SYNDROME

V.A.Chernyshov, I.I.Yermakovych

The polygamy of the clinical picture of the metabolic syndrome makes difficulties for choosing the tactics of therapeutic correction. In connection with it the metabolic effects of a combined hypotensive and hypolipidemic therapy in insulin resistance syndrome have been investigated. The most marked hypocholesterolemic effect was shown to be observed in the combination of simvastatin with perindopril or atenolol and the most marked hypotriglyceridemic effect and the positive influence on the content of cholesterol with high density lipoproteids in the blood serum occurred using the combinations: indapamide + simvastatin and perindopril + atenolol + indapamide + simvastatin. The combined hypotensive and hypolipidemic therapy has been proven to promote the tendency for decreasing of uric acid serum content; it probably may be connected with dyslipoproteinemia correction. The research results testify that the presence of perindopril and simvastatin, atenolol and simvastatin or 4 drugs (perindopril, atenolol, indapamide and simvastatin) in the composition of the combined therapy promotes the improvement of glucose utilization by peripheral tissues according to the data of the glucose-tolerated test.

---

УДК 615.22: 616.379-008.9-085

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В.А.Чернышов, И.И.Ермакович

Многокомпонентность проявлений метаболического синдрома затрудняет выбор тактики медикаментозной коррекции. В связи с этим исследованы метаболические эффекты комбинированной гипотензивной и гиполлипидемической терапии при синдроме инсулинорезистентности. Установлено, что наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект наблюдается при комбинации симвастатина с периндоприлом или атенололом, а наиболее выраженный гипотриглицеридемический эффект и положительное влияние на содержание в сыворотке крови холестерина липопротеидов высокой плотности — при применении комбинаций: индапамид + симвастатин и периндоприл + атенолол + индапамид + симвастатин. Показано, что комбинированная гипотензивная и гиполлипидемическая терапия способствует тенденции к снижению сывороточного содержания мочевой кислоты, что возможно, связано с коррекцией дислипидемии. Результаты исследования свидетельствуют, что наличие в составе комбинированной терапии периндоприла и симвастатина, атенолола и симвастатина или 4-х препаратов (периндоприла, атенолола, индапамида и симвастатина) способствует улучшению утилизации глюкозы периферическими тканями по данным глюкозотолерантного теста.



UDC 616.124.2-008.331.1-053.9-085.225.2:615.454.015  
THE EFFECTIVENESS OF HYPERTENSION MONOTHERAPY BY ENALAPRIL IN A NEW DRUG FORM

V.A.Vizir, I.L.Kechin

The aim was to study Enalapril monotherapy effectiveness in rectal suppositories for 12 weeks in hypertensive patients with atherosclerotic brachiocephal arteries in comparison with Ednit in tablets in the equivalent dose of 20 mg/24-h. The 60 hypertensive patients without pathologies have been studied (30 men and 30 women). The research programme includes 24-hours blood pressure monitoring by ABPM-04 "Meditex" (Hungary). The peak effect (P) was determined in 6 hours (from 13 till 14), the residual effect (T) was calculated for the last hour (from 7 till 8 next day). The data have shown that Enalapril rectal suppositories lead to the normalisation of systolic and diastolic blood pressure with 12-weeks monotherapy and reveal more prolonged and even hypotensive effect comparing with Ednit tablets in the equivalent dose.

UDC 616.13:[616.12-008.331+616.127-005.4]-07  
THE PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF ARTERIAL VESSELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN THE COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Ye.S.Chabannaya, V.V.Medvedev, A.A.Svyntozel'sky, Yu.A.Perekhrest

The peculiarities of the structural and functional state of arterial vessels and their connection with the formation of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension in the combination with ischemic heart disease have been investigated. 57 hypertensive patients with ischemic heart disease: a basic group — 26 patients with essential hypertension of the I-II stage without heart failure signs and clinically significant concomitant pathology, the second group and practically healthy 26 persons of the control group have been observed. The disorders of the lipid metabolism, as well as dysfunctions of endothelial vasoactive factors in patients with essential hypertension in the combination with ischemic heart disease leading to augmentation of their concentration and Willebrand factor's activity in blood plasma have been revealed. The changes in metabolism of endothelial vasoactive factors are accompanied by the structural and functional changes of arterial vessels in patients with hypertension in the combination with ischemic heart disease.

УДК 616.124.2-008.331.1-053.9-085.225.2:615.454.015  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ЭНАЛАПРИЛОМ В НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

В.А.Визир, И.Л.Кечин

Цель исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности 12-недельной монотерапии эналаприлом в ректальных суппозиториях у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с окклюзивно-стенотическим процессом в прецеребральных артериях, с эднитом в таблетках в эквиваленте 20 мг/сутки. Наблюдали 60 больных гипертонической болезнью без сопутствующей патологии, суточное мониторирование АД проводили с помощью прибора АВРМ-04 фирмы "Meditex" (Венгрия). Коэффициент Т/Р рассчитывали по общепринятому методу: определяли пиковый эффект (Р) через 6 часов (13-14 час), остаточный эффект (Т) считали за последний час (з 7 до 8 часов следующего утра). Установлено, что ректальное введение эналаприла эффективно и равномерно снижает систолическое и диастолическое артериальное давление при 12-недельном применении и проявляет более длительный и равномерный гипотензивный эффект по сравнению с эднитом в эквивалентной дозе.

УДК 616.13:[616.12-008.331+616.127-005.4]-07  
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.С.Чабанная, В.В.Медведев, А.А.Свинтозельский, Ю.А.Перехрест

Исследованы структурно-функциональные особенности артериальных сосудов и их связь с формированием эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. Обследовано 57 больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца — основная группа, 26 больных гипертонической болезнью I-II степени без признаков сердечной недостаточности и клинически значимой сопутствующей патологии — II группа и 26 практически здоровых лиц — контрольная группа. Выявленные нарушения метаболизма липидов, а также эндотелиальных vasoактивных факторов у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца, которое проявляется в увеличении их концентрации и активности фактора Виллебранда в плазме крови. Указанные изменения метаболизма эндотелиальных vasoактивных факторов сопровождаются структурно-функциональными изменениями артериальных сосудов в больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца.

UDC 615.33

## PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF INDIRECT COSTS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS

Zl.Dimitrova, I.Tamr, B.Nanchovskaya, M.Stefanova

With the help of a detailed analysis of the respondents' answers to the questions of HLQ and HPQ questionnaires the life efficiency of the patients suffering with hepatitis C has been investigated. A combined therapy with ribavirin +  $\alpha$ -interferon has been used. Using the Osterhouse method the costs of the patients interviewed for the paid and non-paid work have been calculated.

УДК 615.33

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕПРЯМЫХ ЗАТРАТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Зл.Димитрова, И.Тамр, Б.Нанчовская, М.Стефанова

Путем детального анализа ответов респондентов на вопросы опросников HLQ и HPQ было исследовано качество жизни пациентов, которые страдают хроническим гепатитом С, для лечения которых была применена комбинированная терапия — рибавирин +  $\alpha$ -интерферон. С применением метода Остерхауса были вычислены затраты проанкетированных пациентов от оплачиваемой и неоплачиваемой работы.

UDC 616.099-092:612.112.94.015.2:612.6+612.017.1.06  
COMPARISON OF THYMALINE AND KIDNEY PEPTIDE COMPLEX INFLUENCE ON LYMPHOCYTES MEMBRANE RECEPTORS EXPRESSION WHILE TREATING WITH  $\alpha$ -INTERFERON

L.E.Vesnina, I.P.Kaydashev

Thymaline influence on the peripheral blood lymphocytes membrane receptors expression while treating with  $\alpha$ -interferon ( $\alpha$ -IFN) comparing with the peptide complex action obtained from kidneys cortex substance (KPC) has been researched. Thymaline promoted CD3, CD4 and HLA-DR expression increase, the level of which was reduced with  $\alpha$ -IFN treating and modulated receptors regrouping. Unlike thymaline under KPC influence CD8 and CD72 expression level was reliably increased; CD4 expression was more intensive, CD3 was less intensive. The amount of caps and patches increasing was characteristics for KPC, thymaline mainly stimulated clusters formation. As a whole in a series of research with thymaline the common changes tendency is remained, it is directed to the reduction of the surface lymphocytes receptors expression level reduced under  $\alpha$ -IFN action. The results obtained in this research support a common trend of tissue regulatory peptides action, irrespectively of their origin (thymaline is a peptide complex with central origin, KPC is of peripheral one); they together with the classical immunomodulators provide the interaction of the immune system cells and the parenchymatous organs specialized cells. The research results of KPC action mechanisms give the basis to consider this drug to be a perspective one for further studies and its application as a immunomodulator.

УДК 616.099-092:612.112.94.015.2:612.6+612.017.1.06  
СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТИМАЛИНА И ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ПОЧЕК НА ЭКСПРЕССИЮ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ  $\alpha$ -ИНТЕРФЕРОНА

Л.Э.Веснина, И.П.Кайдашев

Исследовано влияние тималина на экспрессию мембранных рецепторов лимфоцитов периферической крови на фоне действия  $\alpha$ -интерферона ( $\alpha$ -ИФН) для сравнения с действием пептидного комплекса, полученного из коркового вещества почек (ПКП). Тималин способствовал увеличению экспрессии CD3, CD4 и HLA-DR, уровень которых на фоне предварительной обработки  $\alpha$ -ИФН был снижен, модулировал перегруппировку рецепторов. В отличие от тималина ПКП достоверно повышал уровень экспрессии CD8 и CD72, более интенсивно стимулировал экспрессию CD4, менее интенсивно — CD3. Для ПКП характерно повышение количества экзпов и пэтчей, тималин преимущественно стимулировал образование кластеров. В целом в серии исследований с тималином сохраняется общая тенденция изменений, которая направлена на восстановление сниженного под действием  $\alpha$ -ИФН уровня экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов. Результаты, полученные в данном исследовании, поддерживают общую направленность действия тканевых регуляторных пептидов независимо от их происхождения (тималин — пептидный комплекс центрального происхождения, ПКП — периферического), которые наряду с классическими иммуномодуляторами обеспечивают взаимосвязь клеток иммунной системы и специализированных клеток паренхиматозных органов. Результаты исследований механизмов действия ПКП дают основание считать, что этот препарат перспективен для дальнейшего исследования и использования в качестве иммуномодулятора.

---

UDC 616.831-005.4-07-092.9

A COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIOXIDANT, ANTIISCHEMIC AND NOOTROPIC ACTION OF NN-103, EMOXIPIN, THIOTRIAZOLIN, PYRACETAM IN REPERFUSION DAMAGES OF BRAIN

I.V.Sidorova, I.F.Belenichev, S.I.Kovalenko, N.V.Bukhtiyarova, N.A.Nesterova

The processes of oxidative modification of protein and NO hyperproduction have been increased, the antioxidant system activity has been decreased, the glycolysis processes have been activated, ATP synthesis has been suppressed in rats at 120 minute after occlusion of cephalic arteries within 30 minutes. Within the first, maximum the third day after ischemia-reperfusion the abnormalities of the neurological status and cognitive deficiency manifestations increased. The introduction of NN-103 (25 mg/kg); emoxipin (100 mg/kg); thiotriazolin (50 mg/kg) and pyracetam (250 mg/kg) to rats before ischemia modeling leads to the bio-energetic processes improvement, the limitation of the oxidative stress damaging action on brain tissues and weakens the neurological deficiency development; improves the processes of training and memory. It proves their protective effect in the period of reperfusion. NN-103 compound exceeds thiotriazolin and pyracetam in a number of values characterized by antioxidant and anti-ischemic effect and equals emoxipin, and exceeds thiotriazolin, emoxipin and pyracetam ( $p \leq 0,05$ ) by its anti-amnestic action.

---

UDC 615.616.13.0046.547.458

HYPOLIPIDAEMIC EFFECT OF PLEUROTUS OSTREATUS DRY EXTRACT

V.G.Demyanenko, N.V.Kucherenko, Yu.V.Stoletov

The problem of the treatment of atherosclerosis and its clinical manifestations is actual in Ukraine and all over the world. The use of statins is considered to be the most effective therapeutic method for these diseases nowadays. The study of natural substances is a promising direction in searching new drugs for treating atherosclerosis and dislipidemia. The research results of hypolipidaemic effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) dry extract in Wistar rats under the experimental cholesterol hyperlipidemia conditions are given in this paper. The dry extract of oyster mushroom in dose of 1.0 g/kg was injected to rats intragastrically in therapeutical-preventive scheme. The blood lipids were determined by the fermentative sets of "Boehringer" (Austria) firm using a biochemical semi-automatic analyzer "FP-901" (Labsystem firm). The hypolipidaemic effect of oyster mushroom dry extract has been revealed. The extract has reduced the levels of total cholesterol in blood and atherogenic low-density lipoproteins (LDL), while the level of anti-atherogenic high-density lipoproteins has been normal.

---

УДК 616.831-005.4-07-092.9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО, ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО, НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НН-103, ЭМОКСИПИНА, ТИОТРИАЗОЛИНА И ПИРАЦЕТАМА ПРИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
И.В.Сидорова, И.Ф.Беленичев, С.И.Коваленко, Н.В.Бухтиярова, Н.А.Нестерова

У крыс после 30-минутной окклюзии общих сонных артерий на 120 минуте реперфузии в головном мозге усиливаются процессы окислительной модификации белка, гиперпродукции NO, снижается активность антиоксидантной системы, активируются процессы гликолиза, угнетается синтез АТФ. На первые, максимально на третьи сутки после ишемии усиливаются нарушения неврологического статуса и проявления когнитивного дефицита. Введение крысам, до моделирования ишемии, НН-103 (25 мг/кг), эмоксипина (100 мг/кг), тиотриазолина (50 мг/кг) и пирацетама (250 мг/кг) приводит к улучшению процессов биоэнергетики, ограничению повреждающего действия окислительного стресса на ткани головного мозга и ослаблению развития неврологического дефицита, улучшению процессов обучения и памяти, что свидетельствует об их защитном эффекте в реперфузионном периоде. Соединение НН-103 по ряду показателей, которые характеризуют антиоксидантное и противоишемическое действие, превосходит ( $p \leq 0,05$ ) тиотриазолин и пирацетам сопоставимо с эмоксипином, а по силе антиамнестического действия превосходит ( $p \leq 0,05$ ) тиотриазолин, эмоксипин и пирацетам.

---

УДК 615.616.13.0046.547.458

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГРИБА PLEUROTUS OSTREATUS

В.Г.Демьяненко, Н.В.Кучеренко, Ю.В.Столетов

Проблема лечения атеросклероза и его клинических проявлений является актуальной в Украине и во всем мире. Наиболее эффективным методом лечения этих заболеваний в настоящее время признается использование статинов. Перспективным направлением поиска новых препаратов для лечения атеросклероза и дислипидемий является исследование натуральных субстанций. В данной работе представлены результаты исследования гиполипидемического действия сухого экстракта гриба Вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*) на белых крысах линии Wistar в условиях экспериментальной холестериневой гиперлипидемии. Сухой экстракт гриба вводили крысам внутривентрикулярно в лечебно-профилактическом режиме в дозе 1,0 г/кг. Липиды крови определяли с помощью ферментативных наборов фирмы "Берингер" (Австрия) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-901 фирмы "Labsystem". Выявлено гиполипидемическое действие сухого экстракта гриба. Уровень общего холестерина крови и уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности были снижены использованием экстракта, содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности поддерживалось на нормальном уровне.

---

UDC 615.322:615.244:616.36-002

THE STUDY OF ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF "LOCORIN" EXTRACT BOTH IN VITRO AND IN VIVO CONDITIONS

L.N.Voronina, L.V.Galusinskaya, Ye.V.Strelchenko

The antioxidative properties of "Locorin" extract, which has a high anti-inflammatory activity according to the data of the earlier investigations, have been studied. The antioxidative properties of "Locorin" have been investigated in vitro experiments as well as in a model of acute tetrachlormethanic hepatitis in vivo. "Locorin" has been shown to block the activation of both spontaneous and acrobate-induced lipid peroxidation more effectively compared with a-tocopherol. It indicates that "Locorin" has a high antioxidative activity. It has been shown in the investigations in vivo that the treatment of animals with "Locorin" improves the antioxidative-prooxidative status of liver in rats under acute hepatitis conditions. The data obtained testify "Locorin" extract has antioxidative activities and it can be one of the probable mechanism of its anti-inflammatory action.

---

UDC 617.713-001.4-085:612.085.1

PHARMACOLOGICAL STUDY OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE IN DIFFERENT MODELS OF EYE DISEASES

N.V.Bezdetko

The inflammatory eye diseases comprise 30% of ophthalmopathy and an inflammatory component is present in 90% of all eye diseases. At the same time only one non-steroidal anti-inflammatory drug in eye drops has been registered in Ukraine. This article gives the results of the pharmacological studies of the endogenic metabolite of the human body, which is in a number of structures of the eye - glucosamine amino sugar. The anti-inflammatory and reparative activity of glucosamine hydrochloride has been investigated in the models of different experimental eye pathology (linear penetrating wound of cornea, aseptic eye inflammation after cyclocriopexia and chemical burn of different degrees) while administering it locally in the form of instillations in conjunctival cavity. Its influence on the endogenic N-acetylglucosamine content and the synthesis of collagen and glycosaminoglycans have been studied. A verified decrease in the level of endogenic N-acetylglucosamine has been shown to occur in the tissues in the experimental destructive inflammatory eye pathology. The instillations of 20% glucosamine hydrochloride solution have an anti-inflammatory and ceratoprotective action and stimulate regenerative processes. A positive effect of glucosamine hydrochloride on the clinical picture is accompanied with the normalization of the endogenic amino-sugar level in the damaged eye tissues, stimulates the synthesis of collagen and glycosaminoglycans. Such complex of pharmacological activity allows to consider glucosamine to be a promising medication for treating destructive inflammatory eye diseases.

---

УДК 615.322:615.244:616.36-002

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА "ЛОКОРИН" В УСЛОВИЯХ IN VITRO И IN VIVO

Л.Н.Воронина, Л.В.Галюзинская, Е.В.Стрельченко

Исследованы антиоксидантные свойства экстракта "Локорин", который согласно данным предыдущих исследований обладает высокой противовоспалительной активностью. Антиоксидантные свойства экстракта были изучены в опытах in vitro, а также in vivo на модели острого тетрахлорметанового гепатита. Установлено, что исследуемый экстракт блокирует активацию процессов как спонтанного, так и аскорбат-индуцированного ПОЛ in vitro более эффективно в сравнении с а-токоферолом, что указывает на высокую антиокислительную активность локорина. В исследованиях in vivo показано, что введение его животным улучшает антиоксидантно-прооксидантный статус печени крыс в условиях тетрахлорметанового гепатита. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемый экстракт "Локорин" обладает антиоксидантными свойствами, что может быть одним из механизмов его противовоспалительного действия.

---

УДК 617.713-001.4-085:612.085.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗА

Н.В.Бездетко

Воспалительные заболевания глаз составляют 30% офтальмопатологии, а воспалительный компонент присутствует в 90% всех глазных заболеваний. В то же время, в Украине зарегистрирован только один НПВС в глазных каплях. В работе приведены результаты фармакологического изучения эндогенного метаболита организма человека, входящего в состав целого ряда структур глаза — аминоксахара глюкозамина. На различных моделях глазной патологии (линейного проникающего ранения роговицы, асептического воспаления глаза после циклокриопексии и химических ожогов различной степени тяжести) исследовано противовоспалительное и репаративное действие глюкозамина гидрохлорида при местном назначении в виде инстилляций в конъюнктивальную полость, его влияние на содержание эндогенного N-ацетилглюкозамина, синтез коллагена и гликозаминогликанов (ГАГ). Установлено, что при экспериментальной деструктивно-воспалительной патологии глаза имеется достоверное снижение уровня эндогенного N-ацетилглюкозамина в его тканях. Инстилляции 20% раствора глюкозамина гидрохлорида оказывают противовоспалительное и кератопротекторное действие, стимулируют процессы репарации. Положительное влияние глюкозамина гидрохлорида на клиническое течение сопровождается нормализацией уровня эндогенного аминоксахара в поврежденных тканях глаза, стимулирует синтез ГАГ и коллагена. Подобный комплекс фармакологической активности позволяет рассматривать глюкозамина гидрохлорид как перспективное лекарственное средство для лечения деструктивно-воспалительных заболеваний глаз.

---

UDC 615.454.1.014.22: 615.262.1:615.28

THE RESEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF A NEW COMBINED OINTMENT "PHYMOSTIN"

L.V.Yakovleva, O.V.Tkachova, Yu.V.Kozelkova

The results of the study medicinal effect of a new ointment "Phymostin" in the acute caraegenian oedema and aseptic inflammation of the skin reproduced in rats have been shown. The known soft medications with anti-inflammatory action — "Diclofenac-Zdorovie" gel and "Pimafucort" ointment (Yamanouchi) used in modern urology for treating phimosis, were the reference drugs. The expressiveness of anti-exudative activity of the drug studied has been observed comparing Diclofenac-Zdorovie" gel. By plane geometry indices the drug researched promoted in reducing of healing terms of the skin ulcer in 2 times comparing with the group of the control pathology and "Diklofenac-Zdorovie" gel and in 5.7 times — comparing with the group of animals treated by "Pimafucort" ointment. "Phymostin" ointment stimulates the normalization of haematological and biochemical indices to the level of the intact control group more actively than reference drugs. The results obtained allow to forecast the perspectiveness of further clinical research and the possibility of using "Phymostin" ointment for local treatment of phimosis and its complication — balanoposthitis.

---

UDC 615.454:616-021.4

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF "MIRAMEF-DARNITSA" OINTMENT ON MORPHOGENESIS OF THE WOUND PROCESS IN THE EXPERIMENT Yu.V.Fedorchuk, Yu.B.Laryanovskaya

The results of the pharmacological effectiveness research of a new ointment — Miramef-Darnitsa indicated for the treatment of the wound process and inflammatory damages of the skin are given in the article. The ointment has been developed by the scientists of the National University of Pharmacy and it contains mefenamic acid, miramistin and dexpanthenol as active components, which provide its marked anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant and reparative properties. The stimulating influence of the new ointment on the reparative process of the damaged site has been found out in the conditions of the experimental wounds in rats at the morphostructural level. The drug accelerates proliferative processes in the wound markedly, the formation of the connective tissue and promotes the formation of the soft scar. It is accompanied by the stimulation of epithelium regeneration, restoration of its functional characteristics. Miramef-Darnitsa is not inferior to the reference drug — methyluracilic ointment by the reparative action exposure at histostructural level. The results obtained testifies the marked wound-healing properties of a new combined ointment — Miramef-Darnitsa — and allow to recommend it for the local treatment of affections accompanied with the damaged integrity of the skin.

---

УДК 615.454.1.014.22: 615.262.1:615.28

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ "ФИМОСТИН"

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Ю.В.Козелкова

Приведены результаты изучения лечебного действия новой мази "Фимостин" при остром каррагениновом отеке и асептическом воспалении кожи у крыс. Препаратами сравнения служили известные мягкие лекарственные средства с противовоспалительным действием — гель "Диклофенак-Здоровье" и мазь "Пимафукорт" (Yamanouchi), которые применяют в современной урологии для лечения фимоза. Выраженность антиэкссудативной активности мази "Фимостин" на модели каррагенинового отека были на уровне геля "Диклофенак-Здоровье". По планиметрическим показателям исследуемый препарат способствовал сокращению сроков заживления в 2 раза по сравнению с группой контрольной патологии и гелем "Диклофенак-Здоровье", а также в 5,7 раза — по сравнению с группой животных, которых лечили мазью "Пимафукорт". Установлено также, что мазь "Фимостин" активнее чем референс-препараты способствовала нормализации гематологических и биохимических показателей до уровня интактного контроля. Полученные результаты позволяют прогнозировать перспективность дальнейших клинических исследований мази "Фимостин" и возможность применения препарата для местной терапии фимоза и его осложнения — баланопостита.

---

УДК 615.454:616-021.4

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МАЗИ "МИРАМЕФ-ДАРНИЦА" НА МОРФОГЕНЕЗ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю.В.Федорчук, Ю.Б.Ларьяновская

В статье приведены результаты изучения фармакологической эффективности новой мази "Миранеф-Дарница", предназначенной для лечения раневого процесса и воспалительных поражений кожи. Мазь разработана учеными Национального фармацевтического университета и в качестве действующих компонентов содержит мепенамовую кислоту, мирамистин и декспантенол, что обеспечивает ее выраженные противовоспалительные, антибактериальные, антиоксидантные и репаративные свойства. В условиях экспериментальных трафаретных ран у крыс на морфоструктурном уровне установлено стимулирующее влияние новой мази на процесс репарации пораженного участка. Препарат выражено ускоряет пролиферативные процессы в ране, формирование соединительной ткани и способствует образованию мягкого рубца. Это сопровождается стимуляцией регенерации эпителия, восстановлением его функциональных характеристик. По выраженности репаративного действия на гистоструктурном уровне мазь "Миранеф-Дарница" не уступает препарату сравнения метилурациловой. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных ранозаживляющих свойствах новой комбинированной мази "Миранеф-Дарница" и позволяют рекомендовать ее для местной терапии поражений, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова.

## АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2005 РІК

Абрамян А.Г. — №3. — с. 22-27.	Загородний М.І. — №3. — с. 4-10.	Свінціцький А.С. — №3. — с. 4-10.
Березенко В.С. — №4. — с. 16-19.	Зайченко Г.В. — №4. — с. 20-25.	Серединська Н.М. — №1. — с. 24-34.
Беркало Н.М. — №3. — с. 51-55.	Зупанець І.А. — №2. — с. 34-38.	Сидорова І.В. — №1. — с. 35-40.
Беленічев І.Ф. — №1. — с. 35-40.	Коваленко С.І. — №1. — с. 35-40.	Силаєва Л.Ф. — №3. — с. 48-50.
Белік Г.В. — №1. — с. 4-7.	Кошова О.Ю. — №2. — с. 48-52.	Ситникова Н.В. — №2. — с. 25-32.
Бондаренко А.В. — №1. — с. 8-11.	Кравченко В.М. — №1. — с. 58-60.	Сорокіна І.О. — №1. — с. 24-34.
Борисюк І.Ю. — №1. — с. 18-21;	Кравченко Г.Б. — №1. — с. 58-60.	Старченко М.Г. — №3. — с. 22-27.
№4. — с. 32-35.	Кравченко С.М. — №3. — с. 22-27.	Стрельнікова Ю.Л. — №3. — с. 40-46.
Бухтіярова І.П. — №4. — с. 44-47.	Кушнір І.Е. — №3. — с. 11-14.	Судомо І.О. — №2. — с. 14-19;
Великоданов Г.Л. — №1. — с. 8-11.	Лар'яновська Ю.Б. — №2. — с. 53-56;	№3. — с. 15-20.
Винник С.О. — №1. — с. 54-57.	№3. — с. 48-50,	Суховецька Л.Ф. — №3. — с. 28-32.
Вороніна Л.М. — №1. — с. 45-47,	с. 56-62.	Тимошенко О.П. — №2. — с. 39-43.
с. 58-60;	Лесик М.В. — №3. — с. 22-27.	Ткачова О.В. — №2. — с. 57-61.
с. 39-43;	Лисенко Л.С. — №4. — с. 26-29.	Фаді Алі Саллуб — №2. — с. 57-61.
№4. — с. 55-59.	Малеєв Езедін Фуад — №3. — с. 48-50.	Файзуллін О.В. — №1. — с. 45-47.
Габрієлян Е.С. — №3. — с. 22-27.	Малоштан В.А. — №1. — с. 8-11.	Цубанова Н.А. — №2. — с. 53-56.
Галузинська Л.В. — №2. — с. 39-43;	Малоштан Л.М. — №1. — с. 54-57.	Чекман І.С. — №2. — с. 4-9;
№4. — с. 52-54.	Мандзюк Я.П. — №2. — с. 20-24.	№3. — с. 4-10.
Георгієв Ст. — №4. — с. 3-9.	Марченко Л.С. — №3. — с. 22-27.	Чернишов В.П. — №3. — с. 15-20.
Георгіянц В.А. — №1. — с. 41-44.	Маслова Н.Ф. — №3. — с. 28-32.	Чернова В.М. — №4. — с. 12-15.
Георгіянц М.А. — №4. — с. 26-29.	Мачуліна С.О. — №2. — с. 44-47.	Чорна Н.С. — №3. — с. 56-62.
Годован В.В. — №4. — с. 36-42.	Мнушко З.М. — №2. — с. 25-32.	Шаламай А.С. — №3. — с. 22-27,
Головенко М.Я. — №4. — с. 32-35.	Мохорт М.А. — №1. — с. 24-34.	с. 28-32.
Гордієнко В.В. — №1. — с. 51-53.	Набока О.І. — №2. — с. 39-43.	Шебеко С.К. — №2. — с. 34-38.
Григор'єва Н.П. — №1. — с. 51-53.	Немченко А.С. — №3. — с. 40-46.	Шевченко О.І. — №4. — с. 20-25.
Громов Л.О. — №1. — с. 12-17.	Нестерова Н.О. — №1. — с. 35-40.	Шевчук О.К. — №1. — с. 48-50.
Даценко Л.А. — №3. — с. 28-32.	Ніколаєнко В.Б. — №3. — с. 28-32.	Шелест О.М. — №2. — с. 10-13.
Деримедвідь Л.В. — №4. — с. 44-47.	Оганесян А.С. — №3. — с. 22-27.	Щербак О.А. — №1. — с. 54-57.
Дикий І.Л. — №1. — с. 8-11.	Омельченко Л.І. — №3. — с. 28-32.	Щокіна К.Г. — №4. — с. 48-51.
Димитрова Зл. — №4. — с. 3-9.	Омельченко О.А. — №4. — с. 20-25.	Яковлева Л.В. — №2. — с. 44-47,
Дроздова О.О. — №1. — с. 41-44.	Панфілова Г.Л. — №3. — с. 40-46.	с. 48-52,
Дудка І.В. — №3. — с. 28-32.	Петкова В. — №4. — с. 3-9.	с. 57-61;
Дудко О.Т. — №1. — с. 12-17.	Посилкіна О.В. — №3. — с. 34-39.	№3. — с. 51-55,
Євтушенко Є.М. — №2. — с. 25-32.	Радивоева М. — №4. — с. 3-9.	с. 56-62.
Загайко А.Л. — №1. — с. 45-47;	Риженко І.М. — №3. — с. 48-50.	Ярош О.К. — №1. — с. 12-17.
№4. — с. 55-59.	Самохін А.О. — №4. — с. 55-59.	Яценко О.Ю. — №1. — с. 54-57.



***К 50-летию доктора медицинских наук,  
профессора, заслуженного деятеля науки  
Российской Федерации  
Льва Николаевича Сернова***

21 января 2006 года исполнилось 50 лет со дня рождения генерального директора ОАО “Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ” (Старая Купавна, Московская область), заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Льва Николаевича Сернова.

Лев Николаевич Сернов родился в г. Краснослободске Мордовской АССР. С золотой медалью окончил среднюю школу, а в 1979 г. с отличием окончил медицинский факультет Мордовского госуниверситета. Во время обучения в аспирантуре при кафедре фармакологии в 1982 г. досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему “Фармакологический анализ гиперчувствительности к строфантину при экспериментальном инфаркте миокарда и ее лекарственная коррекция”.

С 1986 г. работает во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ) старшим, ведущим, главным научным сотрудником, зав. лабораторией, зав. отделом фармакологии, а с 1996 — директором. В 1991 г. защитил докторскую диссертацию на тему “Фармакологическая коррекция регионарного метаболического ацидоза и ограничение зоны некроза при острой ишемии миокарда”. В 1994 г. ему было присвоено ученое звание “профессор”.

Основная область научных интересов — кардиофармакология с акцентом на изучении ключевых патогенетических звеньев ишемической альтерации миокарда и разработке способов их фармакологической коррекции при помощи энергообеспечивающих и электроакцепторных соединений.

Работая в должности директора ВНЦ БАВ Л.Н.Сернов много внимания уделяет проблеме разработки воспроизводимых лекарственных средств (дженериков), представляющих собой биоэквиваленты лучших представителей зарубежных препаратов, а также внедрению в медицинскую практику оригинальных отечественных лекарственных средств.

Под руководством Л.Н.Сернова защищено 35 диссертаций, среди которых 11 докторских. Основными направлениями этих исследований являются: изучение влияния средств метаболического типа действия, антиоксидантов производных оксиникотиновой кислоты, 9-аминоакридина, аминокислот и аминокислотосодержащих соединений на течение острой ишемии миокарда и ее осложнений; принципы коррекции нарушений гомеостаза при стрессовых ситуациях, иммобилизации и травматическом шоке; принципы поиска и углубленного фармакологического исследования потенциальных лекарственных средств с противоишемической, антиастматической, противоязвенной, гепатопротекторной, иммуномодулирующей и другими видами активности.

Список научных трудов включает свыше 230 публикаций и изобретений, в том числе три монографии: “Биотехнологический цитохром С” (1997), “Элементы экспериментальной фармакологии” (2000), “Металлолигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции” (2001).

Л.Н.Сернов является членом Правления Российского научного общества фармакологов, членом Фармакологического комитета МЗСР РФ, председателем диссертационного совета Д 217.004.01 при ВНЦ БАВ, членом редколлегии “Химико-фармацевтического журнала”.

За заслуги в научной деятельности и личный вклад в разработку и внедрение новых лекарственных средств в 1998 г. указом Президента РФ ему присвоено почетное звание “Заслуженный деятель науки РФ”, в 2000 г. Л.Н.Сернов был награжден Почетной грамотой Минпромнауки России, в 2003 г. ему было присвоено звание Лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

*В дни юбилея горячо поздравляем Льва Николаевича Сернова, желаем ему долгих лет творческого труда и новых успехов на благо науки и здравоохранения.*

Главный редактор журнала  
“Клінічна фармація”

И.А.Зупанец

# Клінічна фармакологія та фармакотерапія

## РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

**БАБАК О. Я.**

*д. м. н., професор*

**ВОЙТЕНКО Г. М.**

*д. м. н., професор*

**ДЗЯК Г. В.**

*д. м. н., професор,  
академік АМН України*

**ЗУПАНЕЦЬ І. А.**

*д. м. н., професор*

**КОВАЛЕНКО В. М.**

*д. м. н., член-кореспондент  
АМН України*

**ПОПОВ С. Б.**

*д. м. н., професор*

**МАЛЬЦЕВ В. І.**

*д. м. н., професор*

**СВІНЦІЦЬКИЙ А. С.**

*д. м. н., професор*

**ФЕЩЕНКО Ю. І.**

*д. м. н., професор,  
академік АМН України*





## 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 фармако-терапії. 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 окремо 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 рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДГСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДГСТ 7.12-93 (див. форму 23, Бюлетень ВАК №2, 2000 р., с. 61-62).

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкрити 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.

## ЗМІСТ

ПОГЛЯД НА КОНЦЕПЦІЮ ВІДПОВІДАЛЬНОГО САМОЛІКУВАННЯ У СУЧАСНИХ УМОВАХ О.П.Вікторов, О.В.Матвеева, В.П.Яйченя . . . . .	3-6
<b>КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ</b>	
МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ СИНДРОМІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В.А.Чернишов, І.І.Єрмакович . . . . .	8-12
ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ У НОВІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ В.А.Візир, І.Л.Кечин . . . . .	13-16
ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ О.С.Чабанна, В.В.Медведев, О.О.Свинтозельський, Ю.О.Перехрест . . . . .	17-19
<b>ФАРМАКОЕКОНОМІКА</b>	
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА НЕПРЯМИХ ВИТРАТ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С Зл.Димитрова, І.Тамр, Б.Нанчовска, М.Стефанова . . . . .	20-24
<b>ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
ПОРІВНЯННЯ ДІЇ ТИМАЛІНУ ТА ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК НА ЕКСПРЕСІЮ МЕМБРАННИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛІМФОЦИТІВ НА ФОНІ $\alpha$ -ІНТЕРФЕРОНУ Л.Е.Весніна, І.П.Кайдашев . . . . .	26-29
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ, ПРОТИШЕМІЧНОЇ, НООТРОПНОЇ ДІЇ НН-103, ЕМОКСИПІНУ, ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ПІРАЦЕТАМУ ПРИ РЕПЕРФУЗІЙНИХ УШКОДЖЕННЯХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ І.В.Сидорова, І.Ф.Беленічев, С.І.Коваленко, Н.В.Бухтіярова, Н.О.Нестерова . . . . .	30-35
ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ДІЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ГРИБА PLEUROTUS OSTREATUS В.Г.Дем'яненко, Н.В.Кучеренко, Ю.В.Столетов . . . . .	36-39
ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ “ЛОКОРИН” В УМОВАХ IN VITRO ТА IN VIVO Л.М.Вороніна, Л.В.Галузінська, К.В.Стрельченко . . . . .	40-44
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГІЇ ОКА Н.В.Бездітко . . . . .	45-48
ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ “ФІМОСТИН” Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Ю.В.Козелкова . . . . .	49-54
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ “МІРАМЕФ-ДАРНИЦЯ” НА МОРФОГЕНЕЗ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ Ю.В.Федорчук, Ю.Б.Лар'яновська . . . . .	55-60
<b>РЕФЕРАТИ</b> . . . . .	62-67
<b>АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2005 РІК</b> . . . . .	68
<b>ЮВІЛЕЙ Л.М.СЕРНОВА</b> . . . . .	69
<b>ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”</b> . . . . .	70

Літературний редактор    А.Л.Краснікова  
Комп'ютерна верстка    О.М.Білінська  
Перекладач    О.Ю.Гурко  
Ілюстративний матеріал    Т.В.Браницька

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@ukrfa.kharkov.ua  
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Міністерство України у справах преси та інформації  
Реєстраційний №2366. Серія КВ від 06.02.1997 р.

Підписано до друку 27.03.2006 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умовн. друк. арк. 8,37. Обліков.-вид. арк. 9,68  
Тираж 200 прим.

## CONTENTS

A VIEW ON THE RESPONSIBLE SELF-TREATMENT CONCEPTION IN MODERN CONDITIONS O.P.Victorov, O.V.Matveeva, V.P.Yachenya. . . . .	3-6
THE METABOLIC EFFECTS OF A COMBINED HYPOTENSIVE AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN INSULIN RESISTANCE SYNDROME V.A.Chernyshov, I.I.Yermakovych. . . . .	8-12
THE EFFECTIVENESS OF HYPERTENSION MONOTHERAPY BY ENALAPRIL IN A NEW DRUG FORM V.A.Vizir, I.L.Kechin. . . . .	13-16
THE PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF ARTERIAL VESSELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN THE COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE Ye.S.Chabannaya, V.V.Medvedev, A.A.Svyntozelsky, Yu.A.Perekhrest. . . . .	17-19
PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF INDIRECT COSTS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS Zl.Dimitrova, I.Tamr, B.Nanchovskaya, M.Stefanova. . . . .	20-24
COMPARISON OF THYMALINE AND KIDNEY PEPTIDE COMPLEX INFLUENCE ON LYMPHOCYTES MEMBRANE RECEPTORS EXPRESSION WHILE TREATING WITH $\alpha$ -INTERFERON L.E.Vesnina, I.P.Kaydashev. . . . .	26-29
A COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIOXIDANT, ANTIISCHEMIC AND NOOTROPIC ACTION OF NN-103, EMOXIPIN, THIOTRIAZOLIN, PYRACETAM IN REPERFUSION DAMAGES OF BRAIN I.V.Sidorova, I.F.Belenichev, S.I.Kovalenko, N.V.Bukhtiyarova, N.A.Nesterova. . . . .	30-35
HYPOLIPIDAEMIC EFFECT OF PLEUROTUS OSTREATUS DRY EXTRACT V.G.Demyanenko, N.V.Kucherenko, Yu.V.Stoletov. . . . .	36-39
THE STUDY OF ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF "LOCORIN" EXTRACT BOTH IN VITRO AND IN VIVO CONDITIONS L.N.Voronina, L.V.Galusinskaya, Ye.V.Strelchenko. . . . .	40-44
PHARMACOLOGICAL STUDY OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE IN DIFFERENT MODELS OF EYE DISEASES N.V.Bezdetko. . . . .	45-48
THE RESEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF A NEW COMBINED OINTMENT "PHYMOSTIN" L.V.Yakovleva, O.V.Tkachova, Yu.V.Kozelkova. . . . .	49-54
THE STUDY OF THE INFLUENCE OF "MIRAMEF-DARNITSA" OINTMENT ON MORPHOGENESIS OF THE WOUND PROCESS IN THE EXPERIMENT Yu.V.Fedorchuk, Yu.B.Laryanovskaya. . . . .	55-60

## СОДЕРЖАНИЕ

ВЗГЛЯД НА КОНЦЕПЦИЮ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ О.П.Викторов, О.В.Матвеева, В.П.Яйченя. . . . .	3-6
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В.А.Чернышов, И.И.Ермакович. . . . .	8-12
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ЭНАЛАПРИЛОМ В НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ В.А.Визир, И.Л.Кечин. . . . .	13-16
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА Е.С.Чабанная, В.В.Медведев, А.А.Свинтозельский, Ю.А.Перехрест. . . . .	17-19
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕПРЯМЫХ ЗАТРАТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С Зл.Димитрова, И.Тамр, Б.Нанчовская, М.Стефанова. . . . .	20-24
СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТИМАЛИНА И ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ПОЧЕК НА ЭКСПРЕССИЮ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ $\alpha$ -ИНТЕРФЕРОНА Л.Э.Веснина, И.П.Кайдашев. . . . .	26-29
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО, ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОГО, НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ NN-103, ЭМОКСИПИНА, ТИОТРИАЗОЛИНА И ПИРАЦЕТАМА ПРИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И.В.Сидорова, И.Ф.Беленичев, С.И.Коваленко, Н.В.Бухтиярова, Н.А.Нестерова. . . . .	30-35
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГРИБА PLEUROTUS OSTREATUS В.Г.Демьяненко, Н.В.Кучеренко, Ю.В.Столетов. . . . .	36-39
ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА "ЛОКОРИН" В УСЛОВИЯХ IN VITRO И IN VIVO Л.Н.Воронина, Л.В.Галузинская, Е.В.Стрельченко. . . . .	40-44
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗА Н.В.Бездетко. . . . .	45-48
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ "ФИМОСТИН" Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Ю.В.Козелкова. . . . .	49-54
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МАЗИ "МИРАМЕФ-ДАРНИЦА" НА МОРФОГЕНЕЗ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ Ю.В.Федорчук, Ю.Б.Ларьяновская. . . . .	55-60

## МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ СИНДРОМІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

*В.А.Чернишов, І.І.Єрмакович*

Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України

*Ключові слова: синдром інсулінорезистентності; гіпотензивна і гіполіпідемічна терапія; метаболічні ефекти*

*Багатокомпонентність проявів метаболічного синдрому ускладнює вибір тактики медикаментозної корекції. У зв'язку з цим досліджені метаболічні ефекти комбінованої гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії при синдромі інсулінорезистентності. Встановлено, що найбільш виражений гіпохолестеринемічний ефект спостерігається при комбінації симвастатину з периндоприлом або ателололом, а найбільш виражений гіпотригліцеридемічний ефект та позитивний вплив на сироватковий вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності — при застосуванні комбінацій: індапамід + симвастатин і периндоприл + ателолол + індапамід + симвастатин. Показано, що комбінована гіпотензивна і гіполіпідемічна терапія сприяє тенденції до зниження вмісту в сироватці крові сечової кислоти, що можливо, пов'язано з корекцією дисліпопротеїдемії. Результати дослідження свідчать, що наявність у складі комбінованої терапії периндоприлу і симвастатину, ателололу і симвастатину або 4-х препаратів (периндоприлу, ателололу, індапаміду та симвастатину) сприяє покращенню утилізації глюкози периферичними тканинами за даними глюкозотолерантного тесту.*

Відомо, що метаболічний синдром (МС) — це комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного і жирового обміну, а також механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) і функції ендотелію, в основі розвитку котрих, відповідно до сучасних уявлень, лежить зниження чутливості тканин до інсуліну — інсулінорезистентність (ІР) [3].

Багатокомпонентність проявів МС ускладнює вибір тактики медикаментозної корекції. Добре вивчено вплив окремих груп препаратів на обмінні порушення при МС. Як свідчать дослідження,  $\alpha$ -адреноблокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) чинять слабкопозитивний вплив, антагоністи кальцієвих каналів — нейтральний вплив, а  $\beta$ -адреноблокатори (як вважалося раніше) і діуретики негатив-

но впливають на прояви МС. Не можна ігнорувати той факт, що  $\beta$ -адреноблокатори і діуретики значно знижують імовірність розвитку мозкового інсульту і серцево-судинних ускладнень, тому вони вважаються препаратами вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) [5].

Із гіполіпідемічних препаратів було досліджено дію на МС фібраторів, котрі крім зниження рівня тригліцеридів (ТГ) і підвищення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) зменшують гіперінсулінемію та рівень сечової кислоти [7]. Мало що відомо про вплив статинів на прояви МС, але як встановили дослідження, ці препарати ефективно знижують рівні ліпідів (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ТГ), значно

зменшують ризик виникнення серцево-судинних ускладнень і смертність серед хворих на цукровий діабет (ЦД) II типу [15].

Як бачимо, одні групи препаратів чинять метаболічно слабкопозитивний ефект без системної дії, а інші здатні погіршувати прояви МС. Оскільки при МС частіше призначають комбіноване лікування, актуальним є дослідження метаболічних ефектів комбінованої гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії, оскільки саме АГ і дисліпопротеїдемія (ДЛП), при яких призначається ця терапія, відносяться до основних корегуючих факторів, які зумовлюють атерогенний потенціал МС.

Мета роботи — дослідити метаболічні ефекти комбінованої гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії при синдромі ІР.

### Матеріали та методи

Обстежено 100 хворих на АГ у віці 34-58 років (середній вік склав  $47,6 \pm 2,1$  роки), 60 чолові-

Таблиця 1

## Клінічна характеристика пацієнтів, n=100

Показники	Наявність ознаки в % від загальної кількості обстежених
Стать: чоловіки /жінки	60/40
Спадковість: ІХС/АГ/ЦД II типу	53/66/18
Тютюнопаління: чоловіки /жінки	40/13
Супутні захворювання:	
— хронічний необструктивний бронхіт	19
— ХОЗЛ	11
— хронічний гастродуоденіт (без загострення)	13
— виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки (без загострення)	10
— ЦД II типу	16
— порушення толерантності до глюкози	21
— хронічний пієлонефрит (без загострення)	12
— подагра (без загострення)	4
— дисліпопротеїдемія (фенотип):	
IIa	38
IIb	16
IV	13
ГАХС	8
IIa + ГАХС	6
IIb + ГАХС	7
IV + ГАХС	12
— надлишкові жирові накопичення в абдомінальній ділянці:	
ОТ > 102 см (чоловіки)	51
ОТ > 88 см (жінки)	33
— клімактеричний статус у жінок	29
Терапія до дослідження:	
— інгібітори АПФ	21
— селективні β-адреноблокатори	23
— антагоністи кальцію	10
— сечогінні препарати	14
— статини	7
— фібрати	0

Примітка: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень

ків і 40 жінок, які були обстежені у відділі популяційних досліджень Інституту терапії ім. Л.Т.Малої АМН України. Тривалість АГ складала від 7 до 25 років ( $17,1 \pm 2,9$  роки). У всіх хворих внаслідок спеціального відбору АГ в тій або іншій мірі поєднувалася з метаболічними розладами — складовими МС.

Хворі були анкетовані за стандартним опитувальником (сімейний анамнез, статус тютюнопаління, споживання алкоголю, харчові звички пацієнта, опитувальник Роуза, неврологічний та діабетичний статус, уточнення перебігу АГ і наявності супутніх захворювань).

Артеріальний тиск вимірювали за методом М.С.Короткова, дотримуючись рекомендацій ВООЗ (1996) і Американської асоціації серця (1993) [11].

Для визначення характеру розподілу жиру в організмі вимірювали окружність талії (ОТ), оскільки цей показник в більшій мірі корелює з абсолютною кількістю вісцерального жиру, ніж відоме співвідношення ОТ/окружність стегон [21]. ОТ вимірювали в положенні стоячи на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітини і гребнем клубової кістки по середньоаксиллярній лінії.

Біохімічне дослідження ліпідів включало визначення концентрацій ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ ферментативним методом на автоаналізаторі "Humareader" (Німеччина) з використанням наборів фірми "Human" (Німеччина).

Вміст ХС ЛПНЩ (ммоль/л) розраховували за формулою Friedewald W.T. [19]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М.Клімова [4]:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Визначення фенотипу ДЛП здійснювали за класифікацією Fredrickson D.S. з сучасними доповненнями [8].

Концентрацію глюкози в плазмі венозної крові (ммоль/л) визначали глюкозооксидантним методом [6] на глюкометрі натще і через 120 хв після перорального прийому 75,0 г глюкози. Гіперглікемією вважали рівень глюкози, що перебільшував 6,1 ммоль/л. Порушення толерантності до глюкози діагностували за рівнем глюкози 7,8-11,1 ммоль/л через 120 хв після навантаження глюкозою.

Рівень сечової кислоти в крові визначали калориметричним методом з використанням фосфорновольфрамового реактиву [6].

Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 1. Для ідентифікації осіб з МС користувалися Європейськими рекомендаціями щодо профілактики ССЗ в клінічній практиці (2003) [16], згідно з якими МС діагностували при наявності у пацієнта 3-х або більше з наступних компонентів:

- 1) ОТ > 102 см у чоловіків і ОТ > 88 см у жінок;
- 2) ТГ сироватки крові складає  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- 3) ХС ЛПВЩ складає < 1,0 ммоль/л у чоловіків і ХС ЛПВЩ < 1,3 ммоль/л у жінок;
- 4) АТ  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
- 5) глюкоза плазми крові  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Згідно з наведеними критеріями повну форму МС діагностовано в 16 (16%) випадках, у решті випадків (у 84 (84%) пацієнтів) діагноз МС обґрунтовувався на підставі наявності 3-4 критеріїв.

Відомості про терапію до проведення дослідження представлені в табл. 1.

Гіпотензивні і гіполіпідемічні препарати, які були використані

Таблиця 2

**Перелік медикаментозних засобів корекції проявів метаболічного синдрому**

Міжнародна назва	Фірмова назва	Належність до класу	Добова доза	Фірма-виробник
Периндоприл	Престаріум	Інгібітор АПФ	4 мг	"Servier", Франція
Атенолол	Атенобене	Селективний $\beta$ -блокатор	50 мг	"Меркле" ГмБХ, Німеччина
Індапамід	Арифон-ретард	Тіазидоподібний діуретик	1,5 мг	"Servier", Франція
Симвастатин	Симгал	Статин	20 мг	"IVAX", США

для корекції проявів МС, наведені в табл. 2.

Враховуючи те, що дія фібраторів на прояви МС досліджена в більшій мірі, ніж статинів і те, що існують спільні гіполіпідемічні ефекти цих двох класів гіполіпідемічних засобів (зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та підвищення вмісту ХС у складі ЛПВЩ), всім залученим у дослідження пацієнтам незалежно від фенотипу ДЛП призначали статини (симвастатин).

Хворі були розподілені на 4 групи комбінованої гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії, яку вони отримували упродовж 8 тижнів:

периндоприл + симвастатин — I група (n=23);

атенолол + симвастатин — II група (n=21);

індапамід + симвастатин — III група (n=26);

периндоприл + атенолол + індапамід + симвастатин — IV група (n=30).

Математичну обробку даних виконано на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica". Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення**

Відомо, що у хворих з МС ДЛП частіше зустрічається у вигляді ліпідної тріади: гіпертригліцеридемії (ГТГ), підвищення концентрації дрібних щільних частинок ЛПНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ, котрі, очевидно, є основоположними факторами, які визначають його атерогенний потенціал [10].

У залучених до нашого дослідження пацієнтів переважала змішана ДЛП — 41% (фенотипи Пб, Па + ГАХС, Пб + ГАХС, IV + ГАХС) порівняно з ізольованим

варіантом дисліпопротеїдемії Па (38%), IV (13%) і ГАХС (8%) (див. табл. 1).

Динаміка основних показників ліпідного обміну на тлі 8-тижневої комбінованої терапії наведена в табл. 3. Як бачимо, в усіх 4-х групах симвастатин чинив гіпохолестеринемічну дію, яка була найбільш вираженою серед хворих I і II гр. Майже однаковий гіпохолестеринемічний ефект спостерігався серед пацієнтів III і IV гр. Отримані дані, можливо, пояснюються різним ступенем вираженості гіперхолестеринемії (ГХС) у групах обстежених хворих. Здатність симвастатину у складі комбінованої терапії підвищувати рівні ХС ЛПВЩ і знижувати вміст ТГ в сироватці крові залежала від вихідних рівнів зазначених показників (більш ефективне підвищення ХС ЛПВЩ спостерігалось при зниженому вихідному рівні, а більш ефективне зниження ТГ — при підвищеному вихідному значенні показника). Аналогічні гіполіпідемічні ефекти симвастатину спостерігали й інші дослідники [20, 25]. В усіх 4-х групах симвастатин у складі комбінованої терапії сприяв суттєвому зниженню холестеринового КА завдяки гіпохолестеринемічній дії і здатності підвищувати ХС ЛПВЩ. Можливо, що присутність у схемі лікування периндоприлу чинила адитивний вплив на підвищення вмісту в сироватці крові ХС ЛПВЩ і зниження концентрації ТГ в I і IV гр. обстежених, так як для інгібіторів АПФ відомі наступні метаболічні ефекти, які мають відношення до ліпідного обміну: посилення розпаду ліпопротеїдів дуже низької щільності, зменшення синтезу ТГ та посилення утворення ЛПВЩ [9].

Як свідчать дані табл. 3, комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна терапія сприяла тенденції до зниження рівня сечової кислоти в усіх 4-х групах пацієнтів, що імовірно, ураховуються корекцією ДЛП, ураховуючи відомий зв'язок гіперурикемії з ГХС і ГТГ [22].

Стосовно впливу комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії на зміни рівнів глюкози натще і в динаміці глюкозолерантного тесту (ГТТ) (табл. 3) слід зазначити, що 8-тижнева комбінована терапія сприяла покращенню чутливості тканин до інсуліну. Вірогідна позитивна динаміка рівня глюкози спостерігалася у хворих I, II і IV гр., а у пацієнтів III гр. відмічалася лише тенденція до зниження показника.

Зміни концентрації глюкози натще і в динаміці ГТТ були приблизно однаковими при застосуванні комбінацій периндоприл + симвастатин та атенолол + симвастатин, а найбільше зниження рівня глюкози спричинялося наявністю у складі комбінованої терапії чотирьох препаратів.

Можливо, що позитивна динаміка вмісту глюкози в сироватці крові, яка свідчить про покращення її утилізації периферичними тканинами, зумовлена наявністю у складі лікування препаратів, здатних покращувати чутливість тканин до інсуліну або нейтрально впливати на останню.

Так, периндоприл як представник інгібіторів АПФ здатний підвищувати чутливість рецепторів до інсуліну і посилювати утилізацію глюкози периферичними тканинами [24]. Можливо, що притаманна інгібіторам АПФ здатність підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну

Таблиця 3

**Вплив комбінованої гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії на метаболічні показники хворих із синдромом інсулінорезистентності, n=100**

Метаболічний показник, ммоль/л (Мгдл)	Групи хворих із синдромом ІР											
	I група			II група			III група			IV група		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ЗХС	6,97±0,9	4,97±0,4	-28,7 p=0,05	7,08±0,6	4,65±0,9	-34,3 p<0,05	6,6±0,5	5,2±0,2	-21,2 p<0,01	7,1±0,4	5,7±0,3	-19,7 p<0,01
ХС ЛПВЩ	0,96±0,02	1,07±0,04	+11,4 p<0,05	1,12±0,06	1,17±0,09	+4,5 p>0,05	0,97±0,01	1,18±0,07	+21,6 p<0,01	1,03±0,04	1,24±0,06	+20,4 p<0,01
КА (од.)	6,7±0,9	3,6±0,5	-42,8 p<0,05	5,3±0,6	2,97±0,1	-44 p<0,001	5,8±0,8	3,4±0,3	-41,4 p<0,01	5,9±0,7	3,6±0,4	-39 p<0,01
ТГ	2,2±0,3	1,6±0,04	-27,3 p=0,05	2,7±0,3	1,9±0,1	-29,6 p<0,05	3,1±0,4	1,4±0,1	-54,8 p<0,001	2,9±0,2	1,8±0,09	-37,9 p<0,001
ХС ЛПНЩ	5,0±0,7	3,2±0,4	-36 p<0,05	4,8±0,5	2,7±0,3	-43,7 p<0,001	4,2±0,4	3,4±0,06	-19 p>0,05	4,8±0,3	3,7±0,2	-22,9 p<0,01
Сечова кислота	0,391±0,1	0,349±0,09	-10,7 p>0,05	0,33±0,09	0,283±0,08	-14,2 p>0,05	0,387±0,1	0,361±0,06	-6,7 p>0,05	0,411±0,12	0,353±0,07	-14,1 p>0,05
Глюкоза:												
натще	5,5±0,2	4,9±0,1	-10,9 p<0,01	6,3±0,3	5,5±0,1	-12,7 p<0,05	5,4±0,1	5,3±0,3	-1,8 p>0,05	5,4±0,4	4,3±0,2	-20,4 p<0,05
в динаміці ГТТ	6,5±0,4	5,5±0,3	-15,4 p=0,05	8,0±0,5	6,7±0,1	-16,2 p<0,05	6,6±0,7	6,2±0,6	-6,4 p>0,05	7,1±0,7	5,4±0,3	-24,0 p<0,05

Примітка:

- 1) — до лікування;
- 2) — після лікування;
- 3) — динаміка величини ( $\Delta\%$ ) з вірогідністю різниць (p);
- 4) — різниці вірогідності при  $p<0,05$ .

пояснюється гемодинамічними (вазодилатуючими) ефектами цих препаратів, які сприяють збільшенню надходження інсуліну і глюкози до скелетних м'язів — основного місця утилізації глюкози при участі інсуліну [13]. Інгібітори АПФ можуть збільшувати вміст брадикініну в крові і тканинах, сприяючи тим самим збільшенню проникності клітинних мембран для інсуліну і як наслідок покращенню утилізації глюкози тканинами [1].

Присутність у складі комбінованої терапії атенололу (селективного  $\beta$ -адреноблокатора) не чинила негативного впливу на вуглеводний обмін, а навіть сприяла покращенню чутливості тканин до інсуліну, що можливо, пов'язано зі здатністю препарату зменшувати активацію симпатичної нервової системи, яка відіграє певну роль у патогенезі АГ при МС [5].

З другого боку, блокада  $\beta_2$ -адренорецепторів печінки під впливом атенололу гальмує глікогеноліз, що сприяє зменшенню вивільненості глікемії [17]. Це підтверджують результати проведеного нами дослідження, в якому

8-тижневе застосування комбінації атенололу + симвастатин призводило до вірогідного зниження глікемії натще (на 12,7%;  $p<0,05$ ) і в динаміці ГТТ (на 16,2%;  $p<0,05$ ). Більше того, на тлі прийому атенололу з симвастатином спостерігалось помірне вірогідне зниження рівня ТГ (на 29,6%;  $p<0,05$ ), яке крім гіпотригліцеридемічного ефекту симвастатину може пояснюватись додатковим механізмом, що сприяє зниженню рівня ТГ внаслідок зменшення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози під впливом  $\beta$ -блокаторів. Це, у свою чергу, приводить до зменшення супутньої гіперінсулінемії [12].

У зв'язку з тим, що суттєву роль у розвитку АГ при надлишкової масі тіла і ожирінні має затримка рідини, патогенетично обгрунтованим є призначення діуретиків. В оптимальних дозах тіазидні діуретики суттєво знижують чутливість тканин до інсуліну і можуть спричинити гіперглікемію, гіперліпідемію, гіперурікемію. Тому при АГ в рамках МС на найбільшу увагу заслуговує тіазидоподібний діуретик ін-

дапамід, який не погіршує стан вуглеводного та ліпідного обміну [26], що також підтверджують результати теперішнього дослідження. Він чинить вазодилаторну та антиатеросклеротичну дію завдяки зниженню притоку іонів кальцію до гладком'язових клітин судин, антиоксидантний ефект та підвищення утворення антиагрегантних і вазодилаторних про-станойдів. Щодо органопroteкції, то важливими є встановлені властивості індапаміду ретарду зменшувати гіпертрофію міокарда лівого шлуночка і мікроальбумінурію (дослідження LIVE) [18].

Присутність у складі комбінованої терапії симвастатину не спричиняла негативного впливу на вуглеводний обмін, а навпаки, сприяла покращенню утилізації глюкози тканинами. Безсумнівно, вплив статинів на вуглеводний обмін потребує ретельного вивчення, оскільки показано, що саме застосування статинів приводить до зниження ризику смерті від ССЗ до 55% у хворих на ЦД II типу [23].

Не можна виключити, що статини позитивно впливають на чут-

ливість тканин до інсуліну опосередковано через покращення функції судинного ендотелію, яке призводить до вазодилатації [14]. Найбільш імовірно, що застосування гіполіпідемічного препарату сприяє зменшенню вираженості синдрому ІР.

Отже, згідно з відомими механізмами, пов'язаними зі зниженням активності симпатoadреналової системи, рівня внутрішньоклітинного натрію та схильності гладком'язових клітин до гіперплазії, а також зі збільшенням клітинного транспорту катіонів [2], ефективне комбіноване (антигіпертензивне і гіполіпідемічне) лі-

кування може сприяти периферичній вазодилатації, зниженню АТ, а отже збільшенню надходження інсуліну і глюкози до периферичних тканин, покращенню утилізації останньої.

#### ВИСНОВКИ

1. Найбільш виражений гіпохолестеринемічний ефект спостерігається при призначенні комбінацій: периндоприл + симвастатин та атенолол + симвастатин, найбільш виражений гіпотригліцеридемічний ефект та позитивний вплив на сироватковий вміст ХС ЛПВЩ — при застосуванні комбінацій: індапамід + симва-

статин і периндоприл + атенолол + індапамід + симвастатин.

2. Комбінована гіпотензивна і гіполіпідемічна терапія сприяє тенденції до зниження вмісту в сироватці крові сечової кислоти, що, можливо, пов'язано з корекцією дисліпопротеїдемії.

3. Наявність у складі комбінованої терапії периндоприлу і симвастатину, атенололу і симвастатину або 4 препаратів (периндоприлу, атенололу, індапаміду та симвастатину) сприяє покращенню утилізації глюкози периферичними тканинами за даними глюкозотолерантного тесту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Губина Е.В. // *Терапевт. архив.* — 1999. — №10. — С. 22-25.
2. Бобров В.А., Зайцева В.И., Пелех Н.В. // *Укр. кардіол. журн.* — 2000. — №4. — С. 19-23.
3. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. // *Терапевт. архив.* — 2002. — №10. — С. 7-12.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. *Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руковод. для врачей.* — С.Пб.: ПитерКом, 1999. — 512 с.
5. Коваль С.М., Снігурська І.О., Волченко Г.В. // *Нова медицина.* — 2004. — №3 (14). — С. 25-27.
6. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. *Биохимические исследования в клинике.* — Элиста: АПП Джангар, 1999. — 250 с.
7. Лутай М.И. // *Укр. кардіол. журн.* — 1999. — №1. — С. 81-84.
8. Лутай М.И. // *Нова медицина.* — 2003. — №4 (9). — С. 16-21.
9. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. *Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.* — Х.: Торсинг, 2002. — 768 с.
10. Мітченко О.І. // *Нова медицина.* — 2003. — №4 (9). — С. 42-44.
11. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. *Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Под ред. В.Н.Коваленко.* — К.: Лыбидь, 2002. — 504 с.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. *Бета-адреноблокаторы.* — М.: Медицина, 1996. — 95 с.
13. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. *Метаболический синдром Х.* — Х.: Гриф, 2002. — 250 с.
14. Шестакова М.В. // *Рус. мед. журн.* — 2001. — №2. — С. 88-90.
15. Armitage J. // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 1 (Suppl. M). — P. M13-M17.
16. *European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts)* // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, №17. — P. 1601-1610.
17. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. et al. // *J. Human Hypertens.* — 1997. — Vol. 11. — P. 733-757.
18. Gosse P., Sheridan D., Zannad F. // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1465-1475.
19. Gotto A.M. *Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders.* — Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. — 238 p.
20. Kastelein J.P. // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86. — P. 221-223.
21. Lemieux S., Pascot A., Couillard C. et al. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 179-184.
22. Nakamura T. // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* — 1996. — Vol. 85, №9. — P. 1520-1527.
23. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: 4S* // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344. — P. 1383-1389.
24. Scheen A.J. // *Drug.* — 2004. — Vol. 64. — P. 2537-2565.
25. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81, №4A. — P. 66B-69B.
26. Weideman P. // *Drug Safety.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1-11.

Адреса для листування: 61039, м. Харків, пр. Постишева, 2а. Тел. (057) 772-90-66. Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України

Надійшла до редакції 16.12.2005 р.