

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

 **К**ЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ

CLINICAL
PHARMACY

Том 11, №3. — 2007

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**), Л.В.Яковлева
(*заступник головного редактора*)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, Н.Бакрачева (Болгарія), О.М.Біловол, О.П.Вікторов,
Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова,
О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, 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.Яблучанський,
О.О.Яковлева

У черговому — ювілейному (10-річчя з дня заснування) номері журналу представлені статті провідних учених України — членів редакційної ради та редакційної колегії видання. У редакторській статті висвітлені здобутки у розвитку клінічної фармації в Україні за останні роки. Представлені статті стосовно побічної дії ліків, з дослідження фармакокінетики, організації економіки фармації, а також наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №11 від 26.06.2007 р.)

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

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В УКРАЇНІ: ЗДОБУТКИ ТА ПЛАНИ НА МАЙБУТНЄ

В.П.Черних, І.А.Зупанець

Національний фармацевтичний університет

З моменту заснування кафедри клінічної фармації (з квітня 2004 р. — кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою) Національного фармацевтичного університету минуло майже 15 років. Протягом цього періоду кафедра активно сприяла впровадженню ідей нового медико-фармацевтичного напрямку у менталітет медичної та фармацевтичної спільноти України.

Щонайперше великі зусилля були спрямовані на створення кадрового потенціалу клінічної фармації, тобто забезпечення умов для підготовки фахівців цієї галузі. Впровадження клінічної фармації в систему фармацевтичної освіти у 1999 р. почалося з ліцензування спеціальності “Клінічна фармація”, за умовами у цьому році був проведений перший набір студентів. “Перші ластівки” залишили Alma mater у 2004 році, і новий фахівець став завойовувати власний авторитет та симпатії у медичних і фармацевтичних професійних колах, хоча його шлях до успіху і повного визнання, на жаль, дуже тернистий. Скориставшись досвідом НФаУ, підготовку клінічного провізора розпочали і в інших медичних ВНЗ усіх регіонів України: Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова, Івано-Франківському державному медичному університеті, Кримському державному медичному університеті ім. С.Г.Георгієвського, Львівському національному медичному університеті ім. Д.Галицького, Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я.Гор-

бачевського, Дніпропетровській державній медичній академії.

Останні 5 років діяльності опорної кафедри з підготовки клінічних провізорів були присвячені подальшому розвитку та удосконаленню навчально-методичної роботи. Робота в цьому напрямку, в першу чергу, передбачає участь у розробці нормативних документів, які окреслюють роль і місце клінічного провізора в сучасному медичному та фармацевтичному суспільстві. Так, за період з 2002 р. затверджено:

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України №385 від 28.10.2002 р. “Про затвердження переліку установ охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад і посад молодших фахівців з фармацевтичною освітою в установах охорони здоров'я”;
- Наказ МОН №363 від 16.06.2005 р. “Про утверждение изменений к Перечню направлений и специальностей, по которым осуществляется подготовка специалистов в высших учебных заведениях по соответствующим квалификационным уровням”;
- Накази МОН України №629 від 29.07.2004 р. “Про затвердження складових галузевих стандартів вищої освіти за спеціальностями ... 7.110206 “Клінічна фармація” напрямку підготовки 1102 “Фармація” та №196 від 16.03.2006 р. “Про затвердження складових галузевих стандартів вищої освіти за спеціальностями ... 8.110206 “Клінічна фармація” напрямку підготовки 1102 “Фармація”;

- Посадові інструкції. Охорона здоров'я (професіонали, фахівці, технічні службовці, робітники) (Кадри підприємства), 2005;
- Наказ МОЗ України №621 від 21.11.2005 р. “Про внесення змін у Наказ МОЗ України від 23.02.2005 р. №81 “Про перелік спеціальностей та терміни навчання в інтернаті випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних університетів”.

Згідно з чинним законодавством передбачена посада провізора клінічного у будь-яких закладах охорони здоров'я (санітарно-профілактичних, лікувально-профілактичних, фізкультурно-оздоровчих, санаторно-курортних, науково-медичних), включаючи аптечні заклади.

Слід підкреслити, що згадані нормативні документи регламентують наявність у штатних розписах закладів охорони здоров'я посади “клінічного провізора”, а якщо такої немає, то її необхідно ввести. На сьогодні лише одиниці з випускників дійсно обіймають посаду “клінічного провізора”, головним чином у відділах розвитку та клінічних досліджень великих фармацевтичних підприємств, зокрема ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Теоретичні знання та практичні навички випускників — клінічних провізорів затребувані у найрізноманітніших галузях сучасної медицини та фармації: близько 90% випускників працюють в аптечних закладах різних форм власності, до 3% — у науково-дослідних та вищих навчальних закладах, 4-6% — медичними та фармацевтичними представниками вітчизняних та іноземних фармацевтичних фірм, біля 0,5% —

у лікувально-профілактичних закладах та 0,5-0,7% — у контрактних організаціях з клінічних випробувань лікарських засобів та клінічних відділах фармацевтичних підприємства.

З 2004 року здійснюється набір та випуск магістрів клінічної фармації, переважна більшість з яких планують подальшу наукову роботу, спрямовану на підготовку та захист дисертаційних робіт.

Якісна підготовка клінічних провізорів була б неможлива без належної навчально-методичної бази, яку створюють кафедри медичних ВНЗ України, що готують названих фахівців. Особливий внесок у цьому напрямку зробили кафедри Національного фармацевтичного університету, зокрема кафедра клінічної фармакології з фармацевтичною опікою. За останні 5 років кафедрою підготовлено 7 типових навчальних програм, понад 20 робочих навчальних програм, 600 нових лекцій та лабораторних занять, 30 відкритих лекцій та лекцій майстер-класу; видано 4 підручники, 16 навчальних посібників, 20 навчальних методичних рекомендацій та рекомендацій до практики.

Особливу значущість та популярність набуває такий розділ клінічної фармації як “фармацевтична опіка”, засновником якого в Україні є також НФаУ. Йому присвячена підготовка 3-х видань атласу “Фармацевтична опіка”, 2-х видань обраних курсів лекцій з фармацевтичної опіки, щорічні довідники “ОТС®: ответственное самолечение”, регулярні публікації в провідних наукових та науково-популярних виданнях.

За умов сучасного етапу розвитку медицини та фармації, який стосується створення та апробації нових лікарських засобів, виникла потреба в спеціально підготовлених кадрах для роботи у контрактних організаціях з проведення клінічних досліджень, клінічних відділах великих фармацевтичних підприємств. Саме тому клінічна фармація активно впроваджується в процес створення та апробації ліків в Україні. Так, згідно з наказом МОЗ України

№560 від 11.08.2006 р. до переліку ЛПЗ, в яких можуть проводитись клінічні випробування лікарських засобів, включені клінічні бази НФаУ:

- клініко-діагностичний центр НФаУ;
- спеціалізована медико-санітарна частина №12 МОЗ України;
- Інститут патології хребта і суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України.

Згадані клінічні бази залучені до проведення клінічних досліджень нових лікарських препаратів та виробів медичного призначення, направлених на апробацію у НФаУ Державним фармакологічним центром МОЗ України та Державною службою з контролю за виробами медичного призначення МОЗ України. Високий професіоналізм дослідників кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою доведений визнанням на міжнародному рівні. Вперше в Україні у рамках спільного проекту “SPRI” (США-Україна) проведено 3 дослідження I фази клінічних випробувань, які передбачали також вивчення біоеквівалентності. Набирають обертів клінічні випробування щодо біоеквівалентності лікарських препаратів. Пріоритети надаються продукції вітчизняних виробників, які орієнтуються на міжнародний фармацевтичний ринок. Зокрема завершена робота за 2-ма проектами з ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ”, планується подальше співробітництво.

Фармація на сьогодні — це не тільки створення та дослідження нових лікарських препаратів, виробництво ліків, робота провізорів в аптеці, організаторів та менеджерів фармації, підготовка кадрів, але й відповідне інформаційне поле.

2007 рік є ювілейним (10-річчя існування) для журналу “Клінічна фармація” (головний редактор — професор І.А.Зупанець) — авторитетного науково-практичного журналу, який висвітлює пріоритетні наукові дослідження і кращий досвід практичних досягнень у галузі фармації та медицини.

Журнал заснований Міністерством охорони здоров'я України, Державним фармакологічним центром та Національним фармацев-

тичним університетом у 1997 році і зареєстрований Державним комітетом України у справах видавництва, поліграфії та книгорозповсюдження. Журнал розсилається до провідних бібліотек держав СНД та дальнього зарубіжжя, розповсюджується в усіх регіонах України шляхом передплати через поштові відділення, кур'єрські фірми та редакцією. До складу редакційної колегії входять більше 60 докторів фармацевтичних, медичних, біологічних і хімічних наук, з них 11 — академики та члени-кореспонденти НАН та АМН України, провідні організатори системи охорони здоров'я України. Журнал відповідає міжнародному рівню — до складу редакційної колегії залучені провідні вчені Франції, Болгарії, Бельгії, Росії, Угорщини, Австрії, США, Німеччини.

Тематика видання включає наступні розділи: клінічна фармакологія, клінічні випробування та зв'язане з цим доклінічне вивчення нових лікарських засобів, дослідження біоеквівалентності, фармакокінетики, проблеми біофармації, побічна дія ліків, сучасні інформаційні технології в медицині; організаційні та освітні аспекти клінічної фармації, фармакоэкономика, лабораторна діагностика, застосування препаратів за новими показаннями, фармацевтична опіка, розробка раціональних схем лікування.

Журнал “Клінічна фармація” включений до затвердженого ВАК України переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних робіт з фармацевтичних, медичних та біологічних наук. Географія авторів, які публікують свої матеріали в журналі, досить широка, це не тільки всі регіони України, але й Росія, Болгарія.

Заслуги співробітників кафедри відзначені нагородами різного рівня: Почесними грамотами Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Харківської обласної державної адміністрації і Харківської обласної ради і фармацевтичного управління, Головного управлін-

ня освіти і науки Харківської обласної державної адміністрації, Харківського обласного комітету профспілки працівників охорони здоров'я; першими преміями в номінаціях “Кращий науковець”, “Викладач професійно-орієнтованих дисциплін” обласного конкурсу “Вища школа Харківщини — кращі імена”; дипломами за наукові та методичні розробки.

Особливістю Національного фармацевтичного університету є те, що ректорат і співробітники ні-

коли не зупиняються на досягнутому, постійно генерують масштабні плани, розробляють перспективу на майбутнє. Отже, на сьогодні планується:

- удосконалення програм підготовки клінічного провізора згідно з вимогами Болонської угоди;
- з метою інтеграції вітчизняної фармацевтичної освіти до вимог ЄС стосовно вищої школи узгодження програми підготовки спеціаліста (магістра) клінічного провізора з програма-

ми підготовки фахівців у провідних європейських ВНЗ;

- визначення пріоритетних напрямків працевлаштування клінічного провізора, для чого необхідно провести маркетингові дослідження дійсної потреби медицини та фармації у кадрах нового формату;
- сприяння становленню страхової медицини, для чого впроваджувати її принципи та засади у педагогічний процес з підготовки клінічного провізора.

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

Надійшла до редакції 12.06.2007 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “**Олфен-75**” (р-н д/і по 2 мл (75 мг) в ампулах №5) виробництва “Merpha”, Швейцарія

Хворій П. (24 роки) для лікування хронічного бурситу правого колінного суглоба був призначений олфен-75 (в/м по 75 мг 2 рази на добу). Через 2 доби після застосування у неї з'явилися утруднене дихання, гіперсалівація, набряк м'яких тканин обличчя, набряк язика. Також застосовувався цефтріаксон. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону, супрастину, фуросеміду. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Київського 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.

МЕТАБОЛІЗМ ГІДАЗЕПАМУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

М.Я.Головенко, К.В.Преподобна, О.В.Мазепа, Н.В.Шнейдер

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

Ключові слова: гідазепам; мас-спектрометрія; радіохроматографія; метаболізм; екскреція

Проведено вивчення процесів метаболізму міченого ^{14}C гідазепаму по гідразидному фрагменту молекули. Сполученням методів тонкошарової хроматографії (значення R_f) та мас-спектрометрії (склад метастабільних іонів у мас-спектрах) доведена структура метаболітів гідазепаму. Ліпофільні метаболіти гідазепаму окрім вихідної сполуки представлені N^1 -деалкілгідазепамом та 3-гідроксидеалкілгідазепамом. До водорозчинних сполук віднесено оксіацетилгідазин і теоретично можливі метаболіти. Кількісне визначення співвідношення гідрофільних та ліпофільних метаболітів у сечі та калі щурів дозволило зробити висновок про досить високу інтенсивність окиснення ацилгідазинового замісника молекули гідазепаму у процесі метаболізму препарату.

Гідазепам володіє оригінальним спектром фармакологічної активності, поєднуючи виразну анкіолітичну дію із спроможністю оптимізувати навчання та оперантну діяльність при незначних побічних ефектах та низькій токсичності [1]. Поєднання перерахованих властивостей визначає перевагу гідазепаму в порівнянні з відомими транквілізаторами, для яких характерна більш виражена седативна та міорелаксанта побічна дія.

Фармакокінетичні параметри препарату визначені нами раніше [2, 3, 5, 8] в досліджах на різних експериментальних тваринах з використанням гідазепаму, міченого радіоактивним ізотопом (^{14}C) у положенні 2 гетерокільця. Разом з тим шляхи метаболізму гідазепаму встановлені не в повній мірі. Це, перш за все, стосується процесу N -деалкілювання (усунення ферментативним шляхом гід-

разидного замісника) молекули препарату.

Метою дослідження було вивчення процесів метаболізму гідазепаму при використанні його аналога, в якому на відміну від попередніх досліджень радіоактивна мітка укорінена в гідразидному фрагменті молекули. Такий зразок дає можливість розділити метаболіти на гідрофільні і ліпофільні та визначити склад метаболітів, що містять радіоактивний ізотоп.

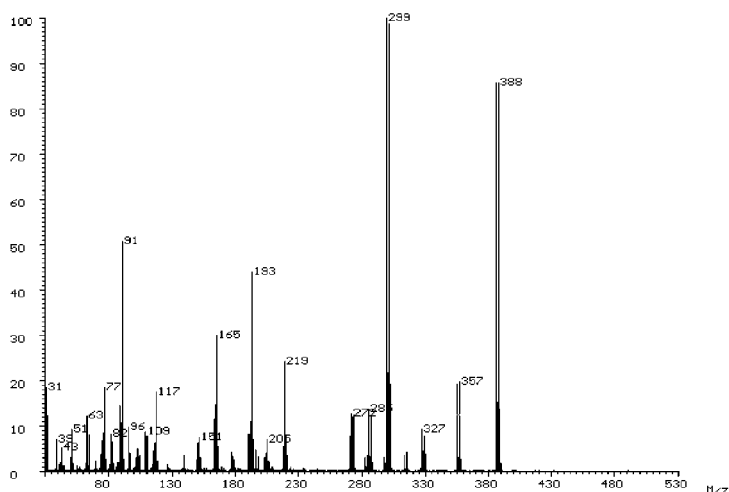
Матеріали та методи

У дослідженнях використовували ^{14}C -гідазепам, мічений по гідразидному фрагменту, з питомою радіоактивністю 0,07 Ки/моль та радіохімічною чистотою 92%. Методи синтезу сполуки та валідація аналітичного матеріалу кількісно визначення її та метаболітів описано раніше [6, 7]. Робота виконана на щурах самцях масою

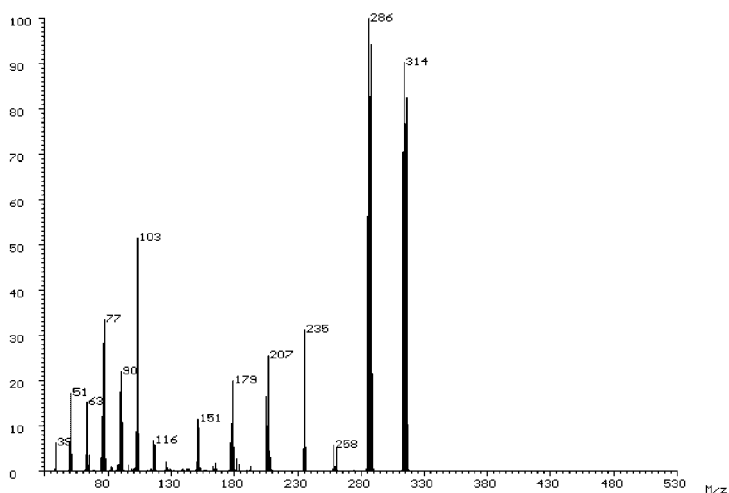
290-320 г. Тваринам інтрагастрально вводили ^{14}C -гідазепам у дозі 5 мг/кг маси, що відповідало ЕД₅₀ по анкіолітичній активності препарату у досліді на щурах [1]. Зразки сечі та калу збирали на протязі п'яти діб після введення препарату. Весь цей час тварини знаходились у спеціальних метаболічних клітинах.

Нами розроблена система методів, що дозволила розділити метаболіти на дві групи. До першої ввійшли метаболіти, що утворилися після N^1 -деалкілювання гідазепаму і які включали оксіацетилгідазин та можливі продукти його біохімічного перетворення. По своїх фізико-хімічних властивостях вони відносяться до гідрофільних сполук. Інша група складала три основних метаболіти гідазепаму, віднесені до ліпофільних сполук. Відокремлювання метаболітів першої групи від другої здійснювали у роздільній лійці в системі хлороформ — вода (1:1).

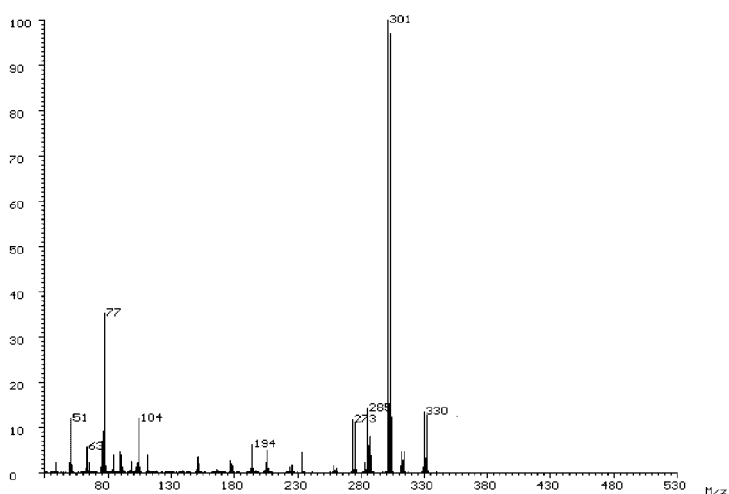
Радіохроматографічне розділення та очистку досліджуваних ліпофільних метаболітів здійснювали на пластинках "Сілуфол УФ-254"



I



II



III

Рис. 1. Мас-спектри гідазепаму (I), N¹-деалкільного метаболіту (II) та його 3-гідроксипохідного (III)

в системі розчинників бензол:ацетон:гексан:метанол (25:15:5:1). Радіометричне визначення виконувалось на сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB (Canberra-Packard, USA).

Структуру вилучених ліпофільних метаболітів визначали за допомогою мас-спектрів, записаних на спектрометрі MX-1331 при іонізуючій напрузі 70 eV та температурі 200°C.

Результати та їх обговорення

Аналіз хроматограм хлороформної фази (ліпофільних метаболітів) сечі щурів, яким було введено ¹⁴C-гідазепам, показав наявність у них у порівнянні з хроматограмами екстрактів сечі контрольних тварин, додаткових плям з наступними значеннями R_f: 0,32; 0,5, 0,73.

Можна було припустити, що сполука із значенням R_f 0,32 відповідно до її рухомості на хроматограмах є безпосередньо власне препаратом, а інші значення R_f належать відповідним метаболітам.

Ідентифікацію метаболітів гідазепаму проводили за допомогою методу мас-спектрометрії. Попередньо були вивчені мас-спектри гідазепаму (рис. 1).

Молекули гідазепаму володіють значною стійкістю до електронного удару, що проявляється у високій інтенсивності піку молекулярних іонів (86%). Наявність лінійного замісника, пов'язаного з діазепіновим циклом, приводить до зміни традиційних для бенздіазепін-2-онів напрямків фрагментації. В цьому випадку послідовний розпад замісника в положенні 1 передє розкриттю діазепінового циклу, що супроводжується вилученням молекули окису вуглецю. На користь такого послідовного розпаду свідчать результати аналізу спектрів метастабільних іонів (рис. 2).

У мас-спектрі метаболіту II присутні інтенсивні (92% та 86%) піки молекулярних іонів з m/z 314 та 316, що підтверджує присутність одного атома бром у молекулі. Раніше було показано [4], що для 1,4-бенздіазепін-2-онів спостерігається реалізація двох

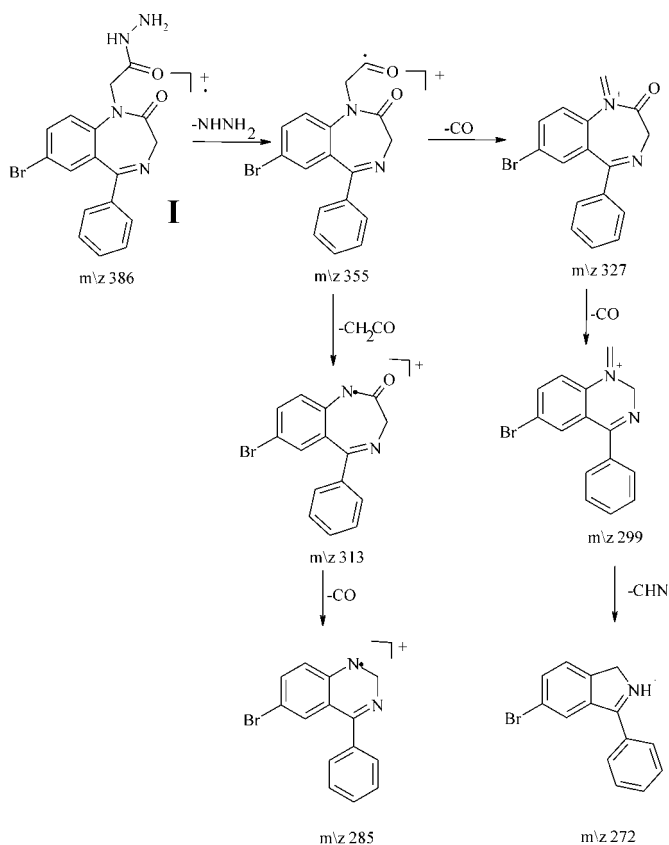


Рис. 2. Склад метастабільних іонів у мас-спектрах гідазепаму (I)

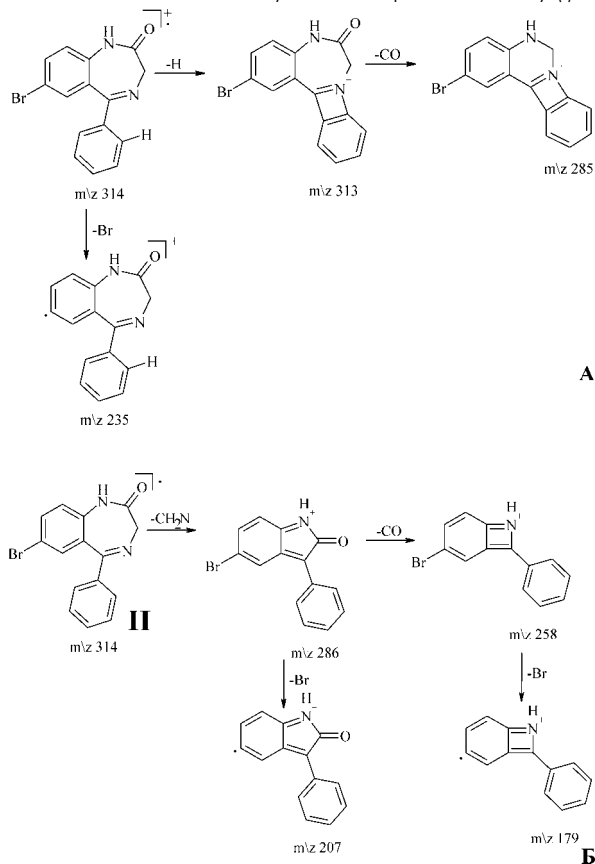


Рис. 3. Два (А, Б) альтернативних шляхи утворення метастабільних іонів метаболітом II в мас-спектрометрі

основних первинних напрямків фрагментації молекулярних іонів. Один з них (А) супроводжується процесом елімінування атома водню з орто-положення 4-арильного замісника, що передуює утворенню іонів $[\text{M} - \text{H}]^+$ (m/z 313 та 315). Подальший розпад замісника приводить до розкриття діазепінового циклу і послідовного елімінування його фрагментів. Інший (Б) первинний напрямок розпаду пов'язаний з вилученням фрагменту CH_2N . Поряд з цим спостерігаються піки іонів, які утворюються у результаті елімінування атома із молекулярних та низки уламкових іонів (m/z 207 та 236) (рис. 3).

На відміну від II його 3-гідроксипохідне (III) проявляє істотно більшу низьку стійкість до електронного удару. Інтенсивність піку молекулярних іонів в цьому випадку складає лише 13%. Основний первинний напрямок розпаду приводить до утворення іонів $[\text{M} - 29]^+$ (m/z 301). Оскільки у мас-спектрі іони $[\text{M} - \text{H}]^+$ не спостерігаються, утворення фрагментів з m/z 301 не може бути пояснене послідовним елімінуванням атома водню та молекули окису вуглецю, що з'являється у випадку фрагментації III. Раніше було показано [4], що в цьому випадку відбувається відщеплення формільного радикалу HCO^\cdot . Оскільки аналогічний напрямок розпаду реалізується і для гідроксипохідного діазепаму, можна зробити висновок, що амідний атом водню не бере участі в цьому процесі. Імовірно, утворення формільного радикалу відбувається у процесі міграції атома з гідроксильної групи до карбонільного атома кисню. Подальший розпад фрагментів, що утворились, супроводжується виводом молекули CO (рис. 4).

Поряд з цим у мас-спектрі спостерігаються іони $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$. Причому, інтенсивність їх піків значно зростає при тривалому нагріванні зразка у камері іонізації джерела іонів. Разом з цим елімінування молекули води не спостерігається для гідроксипохідного діазепаму. Цей факт дозволяє припустити участь у згаданому процесі амідного атома водню вна-

Таблиця

Екскреція гідазепаму та його метаболітів з організму щурів при введенні гідазепаму в дозі 5 мг/кг (1 нг — 660 імп./хв)

Сполуки	Сеча		Кал		Сума, імп./хв	% від уведеної дози
	імп./хв	% від уведеної дози	імп./хв	% від уведеної дози		
Загальна кількість	101381±318	8,3±1,8	665136±815	47,5±6,9	766517±865	55,8±7,5
Водорозчинні метаболіти	86007±293	7,0±2,1	437993±662	32,9±5,7	524000±713	39,9±6,3
Жиророзчинні метаболіти	11149±105	0,9±0,9	70229±265	5,7±2,4	81378±285	6,6±2,5

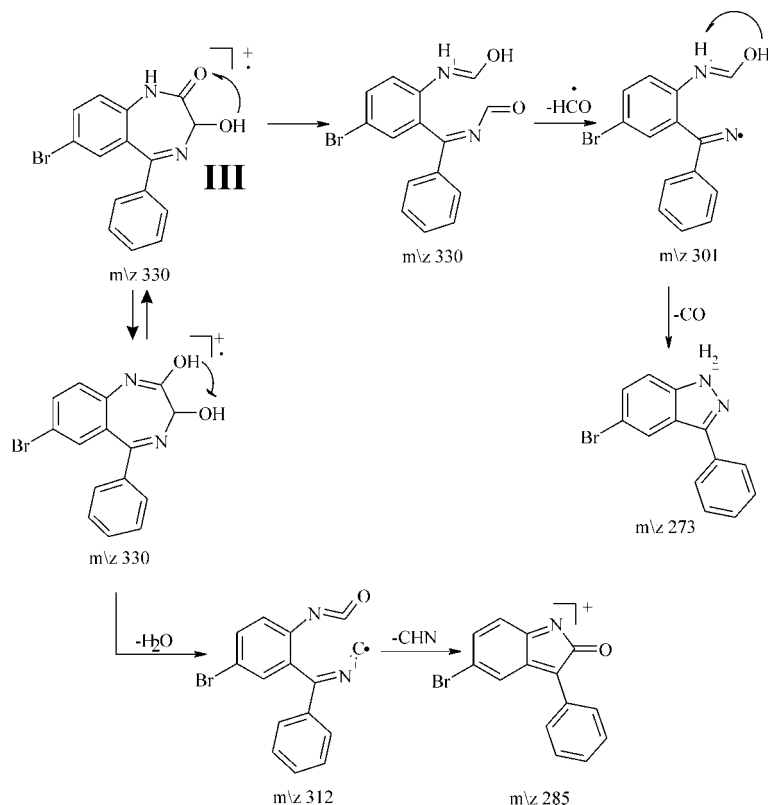


Рис. 4. Склад метастабільних іонів у мас-спектрах метаболіту III

слідок реалізації лактим-лактамної таутомерії, у результаті чого положення рівноваги зрушується при нагріванні до лактимної форми.

Виходячи з того факту [2], що в процесі N-деалкілювання у більшості випадків спостерігається окиснення алкільного замісника (наприклад, метильного радикалу до формальдегіду) і цей процес каталізується цитохромом P450, ми зробили висновок про утворення з гідразидного радикалу молекули гідазепаму його оксіацилгідразину (IV).



Наявність у молекулі IV міченого атома (відмічено зірочкою)

та висока гідрофільність дозволили нам у подальшому методом розділення в лійці визначити співвідношення водорозчинних та ліпофільних метаболітів (табл.). На користь такого визначення свідчить і той факт, що N-деалкілювання у своїй основі має стехіометричне утворення деалкільного метаболіту та усунення такого замісника.

Аналіз отриманих результатів, наведених у таблиці, показав, що більша частина радіоактивного матеріалу виводиться біліарним шляхом (55,8%), а менша (8,3%) — ренальним. Співвідношення метаболітів склало 6:1 (водорозчинні — жиророзчинні). Виходячи зі стехіометрії утворення IV, з одного боку, та II і III з іншого, ми

можемо стверджувати, що деалкільних метаболітів (II:III) у шість разів більше, ніж вихідної сполуки (I), що свідчить про високу інтенсивність N-деалкілювання препарату.

Очевидно, що елімінація гідазепаму можлива тільки на умовах його перетворення (метаболізму) на більш гідрофільні метаболіти. Основним органом, що виконує таку функцію, є печінка, так як ендоепітеліальні клітини її синусоїдів вміщують загальні по розміру пори або фекестри, які здійснюють пасаж (перехід) плазмових протеїнів. Плазмові білки, з'єднанні з ліками, пасивно проходять крізь синусоїди у простір Дісе. У подальшому препарат проникає у гепатоцит, де метаболізує до водорозчинного метаболіту. Каталізують таке перетворення ізоферменти цитохрому P450 (CYP 450), який локалізується в ендоплазматичній сітці гепатоцитів. Такі метаболіти можуть знову потрапляти в кров за рахунок синусного току і виводитися з сечею або крізь каналікулярну мембрану секретуватися в жовч з наступною екскрецією з калом.

ВИСНОВКИ

1. Методами радіохроматографії розділені ліпофільні метаболіти гідазепаму, а при мас-спектрометрії встановлена їх будова (N¹-деалкільне похідне та його 3-гідроксильний метаболіт).

2. Гідрофільні метаболіти представлені у екскретах щурів оксіацилгідразинном.

3. Результати визначення співвідношення гідрофільних та ліпофільних метаболітів в екскретах піддослідних тварин свідчать про те, що N-деалкілювання препарату перебігає з високою інтенсивністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.
2. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Василюк Г.Б. и др. //Хим.-фарм. журн. — 1988. — №7. — С. 779-783.
3. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Якубовская Л.Н. //Укр.-хим. журн. — 1999. — №9. — С. 34-44.
4. Головенко Н.Я. Механизмы реакций метаболизма ксенобиотиков в биологических мембранах. — К.: Наук. думка, 1981. — 220 с.
5. Зиньковский В.Г., Василюк Г.Б., Головенко Н.Я. и др. //Хим.-фарм. журн. — 1999. — №3. — С. 278-285.
6. Преподобна К.В., Шнейдер Н.В. Тези доп. XI конф. молодих учених південного регіону України. — Одеса, 16-17 жовтня 2006 р. — С. 59-60.
7. Сімінішина К.О., Преподобна К.В. Тези доп. XI конф. молодих учених південного регіону України. — Одеса, 16-17 жовтня 2006 р. — С. 60-61.
8. Zhuk O., Zinkovski V., Golovenko N. et al. //Exp. Toxic. Pathol. — 1999. — №51. — P. 187-190.

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

Надійшла до редакції 04.12.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “**Актовегін**” (р-н д/і по 2 мл (80 мг) в амп.) виробництва “Nucomed Austria GmbH”, Австрія

Хворій Г. (27 років) для лікування посттравматичної енцефалопатії був призначений актовегін (в/м по 4 мл 1 раз на добу). Після першого застосування у неї з'явився шум у вухах, втрата свідомості, слабкість, нудота, загальне нездужання. Також застосовувались діакарб, луцетам, панангін. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону, супрастину. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Сімферопольського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Клінічна фармакологія та фармакотерапія

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

БАБАК О.Я.

д. м. н., професор

БІЛОВОЛ О.М.

д. м. н., професор

ВОЙТЕНКО Г.М.

д. м. н., професор

ЗУПАНЕЦЬ І. А.

д. м. н., професор

КОВАЛЕНКО В. М.

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

ПОПОВ С. Б.

д. м. н., професор

ФЕЩЕНКО Ю.І.

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



МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ ЯК АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ПРАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

А.С.Свінціцький

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Ключові слова: ліки; алергія; псевдоалергія; ідіосинкразія; діагностика; профілактика; лікування

Серед усіх побічних ефектів медикаментозної терапії біля 25% складають алергічні реакції. На підставі даних літератури та власного досвіду представлені основні причини розвитку, особливості клінічного перебігу, діагностики, профілактики та лікування основних форм медикаментозної алергії. Найчастіше алергічні реакції викликають антибіотики. Алергічні ураження шкіри частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків. У хворих на мононуклеоз і лімфолейкоз особливо часто алергічні реакції виникають у вигляді шкірної висипки на ампіцилін. Важкі алергічні реакції розвиваються на більшість β -лактамних антибіотиків (пеніциліни, цефалоспоринони), при цьому можливе формування перехресної гіперчутливості. Сприяючими факторами до розвитку медикаментозної алергії є перехідний вік, вагітність, менструації, клімакс, вплив сонячної радіації, а також різні емоційні стреси. Наведені визначення псевдоалергії та ідіосинкразії. Визначаючи стратегію медикаментозного лікування, лікар повинен до раціонального мінімуму скоротити кількість медикаментів, пам'ятаючи про можливість їх побічних ефектів і одночасно розширюючи раціональні режимні заходи.

Primum non nocere!

Проблема побічної дії медикаментозних засобів набула медико-соціального значення в зв'язку зі зростаючим потоком нових медикаментів і збільшенням кількості ускладнень у процесі лікування [8, 15, 18, 23]. Сьогодні у світі використовується біля 30 тисяч медикаментозних препаратів, у тому числі понад 8 тисяч в Україні. За матеріалами ВООЗ, з 1000 хворих, госпіталізованих у стаціонар, 50 направляється на лікування у зв'язку з медикаментозними ускладненнями. В осіб, які лікуються амбулаторно, число ускладнень від терапії становить 2-3%, а у тяжкохворих, які лікуються у стаціонарі, — від 6 до 35%, а збільшення терміну госпіталізації як наслідок побічних реакцій складає від 1 до 5,5 днів [8]. Летальність від побічних реакцій посідає 5 місце в світі після серцево-судинних захворювань, захво-

рювань легенів, онкологічних захворювань, травм [1, 2, 5, 21].

Згідно з сучасною термінологією, прийнятою в країнах Євросоюзу, під побічною реакцією розуміють будь-яку реакцію на лікарський засіб, шкідливу і небажану для організму, яка виникає при його призначенні в звичайних дозах для лікування, діагностики, профілактики захворювань або модифікації функцій організму [14, 24, 26].

Серед усіх побічних ефектів медикаментозної терапії біля 25% складають алергічні реакції [3, 6]. Медикаментозна алергія може зустрічатися в будь-якому віці, але частіше у пацієнтів від 20 до 50 років і у жінок (65-75% випадків). У пацієнтів, які страждають на будь-яке захворювання, медикаментозна алергія виникає частіше, ніж у здорових людей, причому певну роль відіграє форма захворювання (наприклад: при

гнійних захворюваннях шкіри нерідко спостерігаються реакції на йодиди, броміди і статеві гормони; при рецидивуючому герпесі — на саліцилати; при захворюваннях системи крові — на барбітурати, препарати арсену, солі золота, саліцилати і сульфаніламідиди; при інфекційному мононуклеозі — на ампіцилін) [3]. Серед лікарських засобів, які є причиною алергічної реакції, частіше зустрічаються антибіотики (особливо пеніцилінового ряду) — до 55%, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) — до 25%, сульфаніламідиди — до 10%, місцеві анестетики — до 6%, йодиди і бромовмісні препарати — до 4%, вакцини і сироватки — до 1,5%, препарати, що впливають переважно на тканинні процеси (вітаміни, ферменти та інші засоби, які впливають на метаболізм), — до 8%, інші групи медикаментів — до 18% [7].

Відомо, що пацієнти з atopічними захворюваннями, зокрема з бронхіальною астмою, більше схильні до медикаментозної алергії. Алер-

А.С.Свінціцький — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри госпітальної терапії №2 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (м. Київ)



Рис. 1. Алергічна реакція негайного типу у вигляді гострої кропив'янки внаслідок прийому седуксену

гічні ураження шкіри частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків. У хворих на мононуклеоз і лімфолейкоз особливо часто алергічні реакції виникають у вигляді шкірної висипки на ампіцилін [4].

В основі медикаментозної алергії лежать тільки ті реакції на ліки, які обумовлені реакціями антиген-антитіло або антиген-сенсibilізований лімфоцит [16, 20, 22]. Псевдоалергічні реакції на медикаменти, які за клінічною картиною схожі з алергією, але розвиваються без участі імунних механізмів (наприклад, рентгеноконтрастні засоби, поліміксини, місцеві анестетики та інші лікарські засоби, можуть безпосередньо стимулювати вивільнення медіаторів тучними клітинами). Нерідко на один лікарський засіб виникають алергічні реакції різних типів (комбінована сенсibilізація) [9, 10].

Найчастіше алергічні реакції викликають антибіотики [27]. Відомо, що антибіотики та інші медикаментозні засоби не є повноцінними антигенами. Це гаптени, які з'єднуються з білками організму, набувають антигенних властивостей. Гаптенами можуть бути також продукти метаболізму медикаментозних препаратів в організмі. В поєднанні з білками сироватки крові або плазми вони також набувають антигенних властивостей і діють на імунну систему, викликаючи розвиток сенсibilізації, що виражається в продукції антитіл або сенсibilізова-

них лімфоцитів у залежності від характеру регуляції імунної відповіді [13].

Стан сенсibilізації може бути прихованим і виявлятися лише наявністю сенсibilізованих клітин або специфічних антитіл. Сенсibilізація — це не хвороба, а стан підвищеної готовності до відповіді алергічною реакцією на повторне введення препарату (алергену). В основі алергічних медикаментозних реакцій лежать наступні імунологічні механізми.

1. Анафілактичні, або імуноглобулін-Е (IgE) — опосередковані, алергічні реакції негайного типу, обумовлені сенсibilізацією базофільних гранулоцитів і тучних клітин, на поверхні яких є IgE-рецептори, і найчастіше зустрічаються при парентеральному введенні антибіотиків. Повторна зустріч з алергеном (гаптеном) веде до його реакції з IgE і активації метаболічних процесів у сенсibilізованих базофільних гранулоцитах і тучних клітинах, внаслідок чого відбуваються їх дегрануляція і вивільнення біологічно активних речовин — медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну та ін.). Ці біогенні аміни викликають характерні клінічні прояви: анафілактичний шок, гостру кропив'янку (рис. 1), набряк Квінке, бронхоспазм, підвищення проникності судин, подразнення нервових рецепторів тощо.

2. Цитотоксичні, або цитолітичні реакції пов'язані зі

специфічними антитілами, які взаємодіють з антигенами клітинної поверхні або з антигенами, фіксованими на клітинах. Комплекс антиген-антитіло активує компоненти комплементу (C3а, C5а), що веде до лізису клітин. Подібний механізм включається при переливанні крові у вигляді алергічних гемотрансфузійних реакцій, а також при таких проявах медикаментозної алергії, як тромбоцитопенічна пурпура, агранулоцитоз, гемолітична анемія та внаслідок прийому сульфаніламідів, піразолонових препаратів, фенотіазинів та ін.

3. У виникненні імунокомплексних реакцій суттєву роль відіграють імунні комплекси (ІК), утворені антитілами (в основному преципітинами) і розчинними антигенами, а також активація комплементу. Імунокомплексний тип алергії виникає за умови недостатньої елімінації імунних комплексів у зв'язку з перевищенням швидкості утворення над швидкістю елімінації, утворення імунних комплексів, що неелімуються, дефіциту системи комплементу та фагоцитарної системи. Такі реакції спостерігаються при медикаментозній алергії, що перебігає по типу сироваткової хвороби, феномена Артуса, у вигляді медикаментозного вовчакового синдрому (найчастіше виникає при застосуванні гідралазину, прокаїнаміду).

4. Клітинно-опосередкована гіперчутливість (гіперчутливість сповільненого типу, клітинна імунна відповідь) обумовлена сенсibilізованими Т-лімфоцитами, які мають на своїй поверхні специфічні рецептори, що взаємодіють з антигеном (гаптеном), представленим макрофагами. В результаті такої взаємодії відбувається вивільнення лімфокінів (цитокінів) і залучення в зону імунологічної реакції різних клітинних популяцій. Подібні реакції нагадують туберкулінову гіперчутливість і мають місце при контактній алергії, але можуть виникати і при тривалому пероральному прийомі ліків. Вважають, що цей імунологічний меха-



Рис. 2. Токсичний епідермальний некроліз як алергічна реакція сповільненого типу (синдром Лайела) на прийом пеніциліну

нізм лежить в основі синдромів Лайела (рис. 2) і Стівенса-Джонсона.

У патогенезі алергозів I, II і III типу провідна роль належить антитілам, IV типу — клітинній сенсibiliзації. Тип алергічних реакцій дозволяє визначити основний механізм ускладнення, проте слід мати на увазі, що в клініці дуже часто зустрічається поєднання різних типів алергічних реакцій.

5. Стимулюючі алергічні реакції. Внаслідок впливу антитіл на клітини, які несуть антиген, відбувається стимуляція функцій цих клітин. Прикладом може бути аутоімунний тиреотоксикоз.

Реакції кожного типу проходять 3 стадії розвитку: імунологічну, патохімічну і патофізіологічну. Імунологічна стадія обумовлена реакцією між антигеном і антитілами (фіксованими на клітинах або вільно циркулюючими) або антигеном і сенсibiliзованими клітинами. Патохімічна стадія полягає у вивільненні медіаторів — біологічно активних речовин, хемокінів, цитокінів тощо; патофізіологічна — в дії вивільнених медіаторів на різні тканини і клітини, що лежить в основі клінічних проявів алергії. Ці стадії можуть бути чітко визначені, однак при швидкому розвитку алергічних реакцій їх не завжди можна розмежувати, чим пояснюється велика різноманітність клінічних проявів медикаментозної алергії.

Основні особливості медикаментозної алергії:

1) може виникнути при застосуванні препарату в мінімальній дозі;
2) алергічні реакції розвиваються тільки при повторному застосуванні препарату;

3) між першим застосуванням препарату і появою медикаментозної алергії зазвичай минає декілька днів;

4) прояви медикаментозної алергії несхожі з терапевтичною і побічною діями медикаментозних засобів або симптомами основного захворювання;

5) через 3-5 днів після відміни препарату всі прояви алергічної реакції зникають або стають менш вираженими, але в разі повторного застосування препарату алергічна реакція розвивається знову;

6) частіше медикаментозна алергія виникає при застосуванні пеніциліну, сульфаніламідних препаратів, вітамінів, тіазидних діуретиків, інгібіторів карбоангідази.

Медикаментозний анафілактичний шок (системна анафілаксія) — вид алергічної реакції негайного типу, яка виникає при повторному введенні (прийомі) в організм різних лікарських засобів — алергенів і проявляється загальними симптомами, які розвиваються досить швидко, у вигляді падіння артеріального тиску, різкого зниження температури тіла, розладів ЦНС, підвищення проникності судин, спазмів гладко-м'язових органів [16].

Важкі алергічні реакції розвиваються на більшість β -лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів), при цьому можливе формування перехресної гіперчутливості (табл. 1).

Діагноз медикаментозної алергії ґрунтується на анамнезі і клінічних проявах, у рідких випадках під строгим контролем вдаються до введення речовини, на яку в пацієнта підозрюють алергію. Алергічну реакцію на лікарський засіб при наявності клінічних і лабораторних даних можна запідозрити і при відсутності прямих імунологічних доказів, але при цьому варто пам'ятати, що жоден з перерахованих нижче критеріїв окремо не може вважатися абсолютно надійним.

Клінічні критерії алергічних реакцій на лікарські засоби (ЛЗ):

- Алергічні реакції з'являються лише в деяких хворих, які одержують ЛЗ, і не можуть бути передбачені на підставі результатів досліджень на тваринах.
- Клінічні прояви реакцій не мають нічого спільного з відомими фармакологічними властивостями препарату.
- При повторному контакті з ЛЗ (навіть через кілька років після первинного сенсibiliзуючого впливу) реакція на прийом препарату може розвинути дуже швидко.
- Алергічна реакція на ЛЗ, зазвичай, проявляється у вигляді відомих алергічних захворювань — анафілаксії, кропивниці, набряку Квінке, бронхіальної астми або сироваткової хвороби, а також може викликати шкірні висипання, лихоманку, легеневі інфільтрати з еозинофілією, симптоми гепатиту, гострого інтерстиціального нефриту, вовчакового синдрому.
- Алергічну реакцію можна відтворити за допомогою введення малих доз підозрюваного ЛЗ або інших засобів, що мають подібні хімічні структури, або такі, що перехресно реагують.
- Еозинофілія виникає не завжди.
- Іноді можна виявити алергеноспецифічні АТ або Т-лімфоци-

Таблиця 1

Медикаментозні препарати, які можуть викликати перехресні алергічні реакції

Препарат	Препарати, які дають перехресні реакції
Пеніцилін	Всі природні, синтетичні, напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини, монобактами
Левоміцетин	Синтаміцин
Стрептоміцин	Гентаміцин, мономіцин, неоміцин, канаміцин та інші аміноглікозиди
Тетрациклін	Доксициклін, рондоміцин, вібраміцин, олететрин, тетраолеан, оксикиклозол та інші тетрацикліни
Еритроміцин	Сумамед, макропен, рулід, тетраолеан та інші макроліди
5-НОК	Квінтер, ципробай, нормак, спектрама, таривід, невіграмон
Клотримазол	Леварин, мікозолон, нізорал, дифлюкан, метронідазол
Метронідазол	Трихопол, тинідазол, клотримазол, міконазол, нізорал, нафтизин
Аспірин	Цитрамон, амідопірин, анальгін, антипирин, бутадіон, реопірин, баралгін, індометацин, капсин
Сульфаніламід	Сульфадимезин, бісептол, бактрим, альмагель А, солутан, гіпотіазид, фурсосемід, триампур, букарбон, манініл, гліпізид, новокаїнамід, новокаїн, анестезин
Піпольфен	Аміназин, дипразин, терален, нонахлазин, етмозин, метиловий синій
Барбітал	Теофедрин, пенталгін, антастман, корвалол, белатамінал, пульснорма, пірантел
Йод	Солутан, ентеросептол, розчин Люголя, кардіотраст
Еуфілін	Супрастин, амінофілін, етамбутол
Стугерон	Цинаризин
Вітамін В	Коккарбоксілаза, комплексні вітамінні препарати (зокрема ревіт)
Димедрол	Тавегіл, орфенадин

ти, які специфічно реагують із ЛЗ або його метаболітами.

- Побічні реакції на медикаменти зазвичай носять системний характер і зникають протягом декількох днів після їх відміни.

Перебіг медикаментозної алергії важко передбачити, однак певним чином він визначається як властивостями препарату, так і станом організму.

Факторами, які сприяють розвитку медикаментозної алергії, є також: перехідний вік, вагітність, менструації, клімакс, вплив сонячної радіації, а також різні емоційні стреси.

Діагностика медикаментозної алергії

Анамнез. Діагноз медикаментозної алергії зазвичай ставлять на підставі даних анамнезу (лабораторні методи діагностики неспецифічні), при зборі якого звертають увагу на наступне:

1) з'ясовують, які медикаментозні засоби приймає хворий; враховують усі препарати, у тому числі і ті, що рідко викликають алергію і раніше застосовувалися хворим при відсутності побічної дії;

2) встановлюють час, який проходить між вживанням препарату і появою побічних дій; у більшості випадків медикаментозна алергія розвивається через 7-10 діб після початку лікування; анафілактоїдні реакції розвиваються невдовзі після вживання препарату;

3) з'ясовують шлях введення препарату, тривалість лікування, уточнюють, чи не застосовувався препарат раніше (ризик медикаментозної алергії підвищується при частому призначенні препаратів для парентерального введення у високих дозах) бажано встановити, коли і після якої дози препарату з'явилися ознаки медикаментозної алергії;

4) зіставляють клінічні прояви, що спостерігаються в даного хворого, з проявами різних форм медикаментозної алергії;

5) швидко поліпшення стану після відміни препарату підтверджує діагноз медикаментозної алергії (при застосуванні препаратів тривалої дії побічні ефекти зберігаються довше); слід враховувати, що деякі препарати, наприклад, антимікробні входять до

складу харчових продуктів, тому хворі можуть не знати, що тривало приймають їх.

Правильно зібраний анамнез дозволяє не лише з'ясувати характер захворювання, але і припустити його етіологію, тобто виявити можливий ЛЗ (один або декілька), що слід підтвердити специфічними методами обстеження — шкірними, провокаційними та іншими тестами.

Шкірні проби — це діагностичний метод виявлення специфічної сенсibilізації організму шляхом введення через шкіру алергену та оцінки величини і характеру розвитку набряку або запальної реакції. Шкірні проби (ШП) ставлять, як правило, в період ремісії і тільки в разі наступних обставин:

1) якщо препарат неможливо замінити іншим не менш ефективним, а з анамнезу відомо, що на фоні лікування цим препаратом в комбінації з іншими виникла алергічна реакція;

2) якщо у хворого був тривалий професійний контакт з препаратом, необхідним для його лікування;

3) якщо хворому на алергічне захворювання необхідно призначити високоалергенний препарат, який він отримував раніше;

4) при життєвих показаннях до призначення пеніциліну хворим з грибковим ураженням шкіри.

Розрізняють такі види ШП:

1) аплікаційні;

2) скарифікаційні;

3) внутрішньошкірні;

4) реакція Прауснітца-Кюстнера.

Аплікаційні ШП застосовують при шкірних алергічних захворюваннях на ділянках шкіри, які не є пошкодженими. Алергенами здебільшого є різні хімічні речовини, у т.ч. лікарські засоби. Застосовують їх у чистому вигляді або у розчині з певною концентрацією, яка не викликає подразнення шкіри у здорових осіб. Зазвичай беруть шматок марлі розміром 1 см і змочують його розчином алергену, який накладають на шкіру передпліччя, живота або спини. Потім покривають целофаном та закріплюють лейкопластиром. Результати оцінюють через 20 хв і 1-2 доби.

Аплікаційні проби дозволяють виявити сенсibilізацію до ЛЗ для локального застосування. В діагностиці алергії до препаратів для системного застосування аплікаційні проби не використовуються.

Скарифікаційні ШП використовують здебільшого у випадках, коли передбачають наявність алергічної реакції реагінового типу (при полінозах, atopічній формі бронхіальної астми або риніті, набряку Квінке, кропив'янці). Ці проби дозволяють виявити лише реагіновий тип алергії і оцінити його через 15-20 хв.

Внутрішньошкірні проби є більш чутливими, ніж скарифікаційні, але менш специфічними. Їх застосовують для виявлення сенсibilізації до алергенів бактеріального та грибкового походження, а також для визначення ступеня чутливості до алергенів неінфекційної природи. Алерген вводять внутрішньошкірно.

Реакція Прауснітца-Кюстнера — реакція пасивної сенсibilізації шкіри. Її використовують для діагностики реагінового

типу алергічних реакцій (при меконіозних, харчових алергіях), а також для вивчення властивостей реагінів та визначення їх типу. Принцип реакції полягає у тому, що здоровому реципієнту вводять внутрішньошкірно сироватку крові від хворого з наступним введенням у ці місця досліджуваних алергенів. За наявності у сироватці крові відповідних антитіл у реципієнта у місцях її введення розвивається шкірна реакція негайного типу. У теперішній час цією реакцією користуються дуже рідко у зв'язку з небезпечною перенесенням з сироваткою крові прихованої інфекції (вірусу гепатиту).

Вибір методу шкірного тестування залежить від виду і ступеня гіперчутливості. Так, для виявлення алергії негайного типу застосовують крапельну, скарифікаційну і внутрішньошкірну проби. При шоківих реакціях в анамнезі слід розпочинати з крапельної проби [16, 17, 19].

При розвитку алергічних реакцій негайного типу внутрішньошкірне введення антигену викликає дегрануляцію тучних клітин і вивільнення медіаторів запалення, що проявляється гіперемією і пухирем у місці ін'єкції.

Шкірні проби при алергічних реакціях сповільненого типу. В цьому випадку позитивна реакція на введення антигену обумовлена присутністю Т-лімфоцитів, специфічних до цього антигену. Хоча у деяких хворих з відстроченими алергічними реакціями на кортикостероїди, ампіцилін і місцеві анестетики шкірні проби позитивні, в більшості випадків вони не представляють діагностичної цінності. Крім того, їх застосування обмежене високим ризиком сенсibilізації та анафілактичних реакцій.

Провокаційні проби дозволяють встановити зв'язок між застосуванням препарату і виникненням алергічної реакції. Їх використовують у разі розбіжності даних анамнезу і результатів шкірного тестування. Залежно від виду алергену і способу його введення в організм розрізняють на-

ступні провокаційні тести (ПТ): кон'юнктивальний, назальний, інгаляційний, під'язиковий, холододовий, лейкопенічний, тромбоцитопенічний, елімінаційний [15]. Проте через високий ризик важких алергічних реакцій ці проби застосовують дуже рідко. Вони показані в ситуаціях, коли хворому доводиться призначити ЛЗ, до яких у минулому у нього була алергія. Проби проводять, поступово збільшуючи дозу антигену. Провокаційні проби з ЛЗ проводять у стаціонарі.

Інгаляційний ПТ з карбахоліном (ацетилхоліном) є діагностичним критерієм бронхіальної астми.

Інгаляційний ПТ з холодним повітрям застосовується для дослідження неспецифічної гіперреактивності бронхів.

Під'язиковий ПТ використовується для діагностики харчової і лікарської алергії. Для діагностики лікарської алергії застосовується також тест гальмування природної еміграції лейкоцитів.

Холодовий ПТ використовують за наявності холодової кропив'янки. На шкіру передпліччя поміщають кусок льоду або бокс з льодом на 3 хв. За наявності позитивного тесту через 5-6 хв після припинення дії холоду розвивається міхурова шкірна реакція, що відповідає контурам шматочка льоду або боксу.

Тепловий ПТ застосовують за наявності теплової кропив'янки. На шкіру передпліччя поміщають бокс з гарячою водою (49-42°C) на 10 хв. У випадку розвитку позитивної реакції відбувається утворення пухиря.

Лейкоцитопенічний ПТ використовують для етіологічної діагностики харчової, інколи — меконіозної алергії. Спочатку у хворого з харчовою алергією на ґрунті елімінаційної дієти і в умовах спокою двічі впродовж години визначають кількість лейкоцитів у периферичній крові. Потім, якщо різниця між двома дослідженнями не перевищує $0,3 \cdot 10^9$ /л, пацієнт приймає харчовий продукт або лікарський препарат. Через 30, 60 і 90 хв підраховують число лейкоцитів. Тест вважається

ся позитивним у разі зниження лейкоцитів більш ніж на 10 л. Негативний тест не виключає сенсibilізацію до досліджуваного алергену.

Тромбоцитопенічний тест також використовують для етіологічної діагностики харчової та медикаментозної алергії. Його проводять так як і лейкоцитопенічний тест. Якщо число тромбоцитів знижується більш ніж на 25%, тест вважається позитивним.

Елімінаційні тести (ЕТ) — спосіб етіологічної діагностики алергічних реакцій, який базується на зникненні або послабленні цієї реакції після припинення контакту хворого з алергеном. ЕТ здебільшого використовується у діагностиці харчової і (рідше) медикаментозної алергії і поєднується після ремісії із застосуванням ПТ з відповідним алергеном.

Специфічна алергодіагностика in vitro [17, 19, 24].

Лабораторні методи алергодіагностики застосовуються достатньо широко, оскільки вони володіють рядом переваг:

- можливістю проведення дослідження в ранньому дитячому віці;
- дозволяють обстежувати пацієнтів з високим ступенем сенсibilізації, при безперервно рецидивуючому перебігу захворювання без періодів ремісії, а також при неможливості відміни антигістамінних препаратів;
- сприяють виявленню полівалентної сенсibilізації, коли немає можливості провести тестування in vivo відразу всіма передбачуваними алергенами в обмежені терміни обстеження;
- можливістю дослідження при різко змінній реактивності шкіри (псевдопозитивний або псевдонегативний результат при шкірному тестуванні, позитивний дермографізм шкіри);
- безпекою для хворого, оскільки не викликають додаткової сенсibilізації;
- можливістю проведення дослідження у випадку, коли хворий знаходиться від алерголога на великій відстані, і для дослідження доставлена лише сироватка хворого.

З цією метою застосовуються:

- **метод імуноферментного аналізу** для визначення специфічних IgE;
- при підозрі на анафілактичні реакції визначають рівень специфічних IgE за допомогою **радіоалергосорбентного** тесту або в реакції вивільнення гістаміну тучними клітинами;
- за допомогою радіоалергосорбентного тесту виявляють IgE до основних антигенних детермінантів пеніцилінів;
- **реакція дегрануляції базофільних лейкоцитів (тест Шеллі)** проводиться у вигляді прямої (базофіли хворого та алерген) і непрямой реакції (базофіли здорової людини або кролика, сироватка хворого та алерген) і застосовується для специфічної діагностики медикаментозної алергії; реакція вважається позитивною за умови, якщо дегрануляція у досліді перевищує таку як у контролі на 10% і більше;
- **визначення базофільних лейкоцитів** в інфільтративних елементах за умови наявності позитивних шкірних проб використовують як підтвердження, доказ алергічної природи та диференціювання з первинним подразником шкіри; перевага в кількості базофілів у досліді в порівнянні з контролем свідчить про алергічний характер шкірних реакцій;
- **непряма реакція дегрануляції тучних клітин** принципово не відрізняється від тесту Шеллі, проте як тест-об'єкт тут застосовуються не базофіли, а нормальні перитонеальні тучні клітини шура;
- для виявлення сенсibilізованих Т-лімфоцитів у діагностиці медикаментозної алергії, обумовленої алергічними реакціями сповільненого типу, застосовують **реакцію бласттрансформації лімфоцитів** і досліджують продукцію цитокінів;
- **реакція аглютинації** базується на феномені склеювання клітин (частин), якщо додавати до них специфічні імунні

сироватки. Реакція аглютинації перебігає у дві фази:

а) антитіла, фіксовані антигенами, розміщені на поверхні клітин (частин);

б) аглютинація та осідання клітин (частин). Її застосовують для динаміки медикаментозної алергії;

- **реакція пасивної гемаглютинації** для виявлення антитіл до пеніциліну була запропонована після встановлення феномену аглютинації еритроцитів, для консервації яких використовували пеніцилін;

- **реакція визначення алергії** до тетрацикліну ґрунтується на аглютинації відмитих еритроцити O(I) групи у разі змішування їх з розчином тетрацикліну та сироватки хворого;

- **реакція зв'язування комплекменту** використовується для діагностики медикаментозної алергії;

- **біофізичний метод** реєстрації реакції антиген-антитіло базується на вимірюванні чутливості термістером МТ-54 мікротермоопорових систем, які працюють у режимі постійного підігріву, і дозволяє виявити сенсibilізуючий стан до пеніциліну, стрептоміцину, норсульфазолу, вітаміну В₁₂, аміназину, стероїдних гормонів, гепарину.

Лікування. Найефективнішим способом лікування медикаментозної алергії є відміна препарату, який викликав алергічну реакцію. У випадку прийому декількох препаратів спочатку припиняють застосування тих препаратів, відміна яких не приведе до істотного погіршення стану і які частіше за інші викликають алергію [3, 6, 7].

Невідкладна терапія гострих і важких проявів медикаментозної алергії включає наступні заходи:

- припинення подальшого надходження в організм хворого передбачуваного алергену:

а) накладення джгута вище місця ін'єкції на 25 хв (кожні 10 хв необхідно послабляти джгут на 1-2 хв);

б) прикладання до місця ін'єкції льоду або ґрілки з холодною водою на 15 хв;

Таблиця 2

Класифікація антигістамінних засобів

Назва препарату	Властивості
<i>Лікарські засоби I генерації</i>	
Дифенгідрамін	— Володіють низькою селективністю — Мають відносно коротку тривалість дії (4-12 год), повільно всмоктуються при пероральному застосуванні — Часто спричиняють седативну дію (у 50% хворих), внаслідок високого афінітету до м-холінорецепторів спричиняють сухість слизових оболонок (рота, носа, горла), шлуночкову тахікардію, при тривалому застосуванні — тахіфілаксію
Прометазин	
Клемастин	
Фенкарол	
Хлоропірамін	
Кетотифен	
<i>Лікарські засоби II генерації з кардіотоксичною дією</i>	
Терфенадин	— За антигістамінним ефектом активніші за лікарські засоби I генерації, проте виявляють кардіотоксичну дію (подовження QT-інтервалу, порушення серцевого ритму)
Астемізол	
<i>Лікарські засоби II генерації без кардіотоксичної дії</i>	
Азеластин	— Виявляють більш селективну дію — Швидко всмоктуються при пероральному застосуванні, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 1-4 год — Тривалість дії до 24 год — Мають мінімальну седативну дію при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах — Не спричиняють кардіологічних ефектів
Ебастин	
Лоратадин	
Фексофенадин (метаболіт терфенадину)	
Дезлоратадин	
Цетиризин	

в) обколівання в 5-6 точках і інфільтрація місця ін'єкції адреналіном 0,1% — 0,3-0,5 мл з 4-5 мл фізіологічного розчину;

• при анафілактичному шоку:

а) покласти хворого (голова нижче ніг), повернути голову вбік, висунути нижню щелепу, зняти зйомні зубні протези;

б) ввести внутрішньом'язово 0,1-0,5 мл 0,1-го% адреналіну; при необхідності повторити ін'єкції через 5-20 хв (в іншу ділянку);

в) забезпечити внутрішньовенний доступ і почати болюсне введення рідини (фізіологічний розчин дорослим 1 л, дітям — з розрахунку 20 мл/кг);

г) при нестабільній гемодинаміці і погіршенні стану хворого: адреналін 0,1% 1 мл розвести в 100 мл фізіологічного розчину і вводити внутрішньовенно якнайповільніше під контролем ЧСС і рівня АТ (сistolічний АТ необхідно підтримувати на рівні вище 100 мм рт.ст.);

д) готовність до інтубації і термінова госпіталізація в реанімаційне відділення;

• симптоматична терапія:

а) корекцію артеріальної гіпотонії і поповнення об'єму цирку-

люючої крові (ОЦК) проводять за допомогою переливання сольових і колоїдних розчинів;

б) застосування вазопресорних амінів (допамін 400 мг на 500 мл 5% глюкози, норадреналін 0,2-2 мл на 500 мл 5% розчину глюкози, доза титрується до досягнення рівня систолічного АТ 90 мм рт.ст.) можливе тільки після поповнення ОЦК;

в) при розвитку бронхоспазму для його усунення показані інгаляції β₂-агоністів короткої дії (сальбутамолу або беродуалу) і топічні інгаляційні глюкокортикостероїди (переважно через небулайзер);

г) при брадикардії можливе введення атропіну в дозі 0,3-0,5 мг підшкірно (при необхідності введення повторюють кожні 10 хв);

д) при наявності ціанозу, диспное, сухих хрипів показана також терапія киснем.

• Протиалергічна терапія.

При *легких гострих алергічних захворюваннях* проводиться монотерапія антигістамінними засобами II покоління (акривастин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин), які на відміну від препаратів I покоління не проникають

через гематоенцефалічний бар'єр і не мають вираженої седативної дії (табл. 2).

При *важких гострих алергічних захворюваннях* показане застосування системних глюкокортикостероїдів:

- при набряку Квінке препаратом вибору є "Преднізолон" внутрішньовенно (дорослим — 60-150 мг, дітям — з розрахунку 2 мг/кг);
- при генералізованій кропивниці або при сполученні кропивниці з набряком Квінке відзначена висока ефективність застосування бетаметазону (дипроспану) 1-2 мл внутрішньом'язово;
- при рецидивуючому перебігу доцільно комбінувати глюкокортикостероїди з антигістамінними препаратами.

Госпіталізації підлягають усі хворі з важкими гострими алергозами. При легких гострих алергозах питання про госпіталізацію вирішується індивідуально.

При сироватковій хворобі ефективні аспірин і Н₁-блокатори II покоління (акривастин, астемізол, лоратадин, цетиризин, терфенадин). При плямисто-папульозній висипці і сверблячці призначають кортикостероїди для місцевого застосування і Н₁-блокатори. Кортикостероїди абсолютно показані при еритродермії, їх також призначають при васкулітах, ураженні печінки, нирок і легенів. При гематологічних порушеннях, викликаних ЛЗ, показані переливання компонентів крові і кортикостероїдів. При васкулітах, викликаних ЛЗ, інколи використовують імунодепресанти [4, 28].

Профілактика розвитку медикаментозної алергії полягає у дотриманні наступних правил:

- ретельно збирати і аналізувати фармакологічний і алергологічний анамнез;
- на титульному аркуші амбулаторної і/або стаціонарної карти вказувати препарати, що викликали алергічну реакцію, її вид і дату;
- не призначати ЛЗ (і комбіновані препарати, що його містять), які раніше викликали алергічну реакцію;

Таблиця 3

Механізми псевдоалергічних реакцій на ліки

Механізм	Препарат
Вивільнення медіаторів тучних клітин (гістамін-ліберація)	Декстран, поліміксин В, рентгеноконтрастні речовини, опіати, тубокурарин, триметафан, десферал
Вплив на обмін арахідонової кислоти	НПЗП
Активізація комплементу	γ-глобулін, сироватки (імунізація), рентгеноконтрастні речовини
Цитотоксична дегрануляція	Хінін
Активізація кінінової системи	НПЗП, місцеві анестетики
Звільнення нейротрансмітерів (регуляторних пептидів)	Глутамат, еритрозин
Збудження вегетативних рецепторів	Метабісульфат, місцеві анестетики
Порушення всмоктування (утилізації)	Лактоза, глютен

- не призначати ЛЗ, що відносяться до однієї хімічної групи з препаратом-алергеном, і враховувати можливість розвитку перехресної алергії. Найчастіше перехресні реакції спостерігаються між: а) пеніцилінами і цефалоспоринами; б) різними аміноглікозидами (стрептоміцином, канаміцином, неоміцином і гентаміцином); в) похідними параамінобензолу (сульфаніламідами, похідними сульфанілсечовини, тіазидними діуретиками, ацетазоламідом, прокаїном, прокаїнамідом, аміносаліциловою кислотою);
- уникати призначення одночасно багатьох медикаментів;
- чітко дотримуватися інструкції за методикою введення лікарського препарату;
- призначати дози медикаментозних засобів відповідно до віку, маси тіла хворого і з урахуванням супутньої патології;
- не рекомендується призначення медикаментозних засобів, що відрізняються гістаміноліберацією, пацієнтам, які страждають на захворювання ШКТ, гепатобілярної системи і обміну речовин;
- при необхідності екстреного оперативного втручання, екстракції зубів, введення рентгеноконтрастних речовин особам з медикаментозною алергією в анамнезі і при неможливості уточнення характеру небажаних реакцій, що зустрічалися

раніше, варто проводити премедикацію: за 1 год до втручання внутрішньовенно крапельно глюкокортикостероїди (4-8 мг дексаметазону або 30-60 мг преднізолону) на фізіологічному розчині і антигістамінні препарати.

У розвитку **псевдоалергічних реакцій** на медикаменти важливе значення має їх пряма дія на тучні клітини і вивільнення гістаміну та інших біологічно активних речовин (табл. 3), при цьому ефект, на відміну від алергічних реакцій, залежить від дози застосованого препарату [10, 26].

При введенні великих доз цих препаратів, особливо швидко внутрішньовенно, у хворих з'являється гіперемія і свербіж шкіри, кропивниця, головний біль, знижується артеріальний тиск. У хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт спостерігається загострення. Якщо препарат вводиться підшкірно, на місці ін'єкції утворюються набряки і гіперемія, що супроводжується свербінням. Стосовно опіатів, то доза, необхідна для клінічних проявів гістаміноліберації, досягається у клінічній практиці рідко.

Псевдоалергічні реакції можуть нагадувати IgE-залежні алергічні реакції, але при цьому не виявляються специфічні IgE-антитіла і нема попередньої гіперчутливості. Такі реакції можуть викликатися як медикаментозними препаратами, так і фармакологічно неактивними додатковими суб-

станціями і мати лише дві стадії розвитку:

- 1) патохімічну;
- 2) патофізіологічну.

Диференціація цих двох типів алергічних реакцій має велике значення для лікування хворого, особливо коли йдеться про специфічну гіпосенсибілізацію. До псевдоалергічних процесів слід віднести ті, у розвитку яких провідну роль відіграють ті медіатори, що утворюються і в патохімічній стадії істинних алергічних реакцій.

У розвитку псевдоалергічних реакцій особливу роль відіграють такі медіатори як гістамін, лейкотрієн, продукти активації комплементу, калікреїнінінової системи. Вони утворюються внаслідок безпосереднього пошкоджуючого впливу багатьох факторів, включаючи і ті, які можуть бути алергенами.

Анафілактоїдні реакції на рентгеноконтрастні речовини можуть виникати при їх внутрішньовенному введенні, а також при введенні в порожнину матки і маточні труби (при гістеросальпінгографії), у спинномозковий канал (при мієлографії), сечовивідні шляхи (при ретроградній пієлографії).

За клінічною картиною анафілактоїдні реакції на контрастні речовини не відрізняються від анафілактичних реакцій, але вони не пов'язані з антитілами IgE або з іншим типом імунологічної відповіді.

Пацієнти, у яких у минулому була анафілактоїдна реакція на контрастну речовину, є вразливими до виникнення такої реакції, особливо при застосуванні рентгеноконтрастних речовин з великою осмолярністю. Тому у відношенні таких пацієнтів потрібно вирішувати питання іншого альтернативного методу дослідження.

Якщо проведення дослідження з застосуванням контрастної речовини є необхідним, слід застосовувати речовини з малою осмолярністю або відповідні препарати, які зменшують ризик повторного розвитку анафілактоїдної реакції.

Заходи при розвитку анафілактоїдної реакції на контрастні речовини не відрізняються від тих, які проводяться при анафілактичних реакціях, коли вивільнення медіаторів з мастоцитів і базофілів відбувається за посередництвом антитіл IgE, які зв'язуються зі специфічними алергенами.

Для профілактики анафілактоїдної реакції застосовують пероральні глюкокортикостероїди, блокатори H₁- і H₂-гістамінових рецепторів, а також ефедрину гідрохлорид або сальбутамол.

Є препарати, які викликають набряки і гіперемію слизової носа без участі наведених вище механізмів, очевидно, через холінергічні ефекти: гіпотензивні засоби (препарати раувольфії, м'яти, допегіт, апресин, а також α-адреноблокатори фентоламін, піроксан).

Аналогічні явища можуть виникнути при лікуванні паркінсонізму препаратами леводопи, хронічної свинцевої інтоксикації комплексують препаратом тетрацін-кальцієм (ЕДТА, Calcium disodium). Бронхоспазм у хворих на бронхіальну астму без участі алергічних механізмів викликають холіноміметики (ацетилхолін, карбохолін), β-адреноблокатори (анаприлін, тразикор та ін.).

Реакції на медикаментозні речовини, пов'язані з індивідуальною чутливістю хворого до препарату, називають **ідіосинкразійними**. **Ідіосинкразія** (від грец. *idios* — своєрідний, незвичний; *synkrazis* — змішання) — хвороблива реакція, непереносимість, яка виникає на певні подразники, в тому числі — медикаменти, на які у більшості людей подібні явища не виникають. В основі ідіосинкразії лежить генетично обумовлена підвищена чутливість вегетативної нервової системи до певних подразників, детермінована недостатністю або низькою ефективністю ферментів (наприклад, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у відповідь на прийом таких лікарських засобів, як сульфаніламід, ацетилсаліцилова кислота, піразолонові препарати, антибіотики призводить до розвитку гемолітичної ане-

мії). На відміну від алергії вона виникає при першому контакті з агентом, який викликає ідіосинкразію. До ідіосинкразії частіше відносять реакції, зумовлені спадковими дефектами ферментних систем, в основі яких не лежать, на відміну від алергії, імунологічні реакції різного типу. Ідіосинкразія виникає до мінімальної кількості препарату, прийом якої не викликає фармакологічного ефекту, і зазвичай проявляється кропивницею та вегетативними симптомами [10, 11].

Багато препаратів, особливо у великих дозах, можуть викликати токсичні ускладнення. Так, лікування пеніцилін-прокаїном може ускладнитися запамороченням голови, головним болем, галюцинаціями внаслідок токсичної дії прокаїну. Аміноглікозиди у чверті усіх хворих викликають порушення функції нирок, частіше зворотне. Воно пов'язане з накопиченням цих препаратів в проксимальних ниркових канальцях, що призводить до зниження концентраційної функції нирок. Важкий канальцевий некроз виникає рідко. Найбільшим нефротоксичним аміноглікозидом є неоміцин.

Дію аміноглікозидів на нирки посилюють циклоспорин, фуросемід та інші. Ототоксичність аміноглікозидів пов'язана з ушкодженням вестибулярного апарату, слухового нерва і розвивається при накопиченні препарату в лімфі внутрішнього вуха.

Бронхоспазм у хворих на поліпоз носа та з гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти ("аспіринова" астма) обумовлений блокадою під впливом цього препарату та деяких інших НПЗП, ЦОГ-1 і ЦОГ-2 з наступним зменшенням продукції ПГЕ 2 і переважанням синтезу лейкотрієнів за участю 5-ліпооксигенази [22, 25, 29]. Для лікування цього синдрому застосовують інгібітори 5-ліпооксигенази або препарати, що блокують лейкотрієнові рецептори. У всіх пацієнтів з аспіриновою тріадою і у третини хворих на хронічну ідіопатичну кропив'янку спостерігається перехресна реакція на інші НПЗП.

Аспіриновій бронхіальній астмі зазвичай передують хронічний риніт, який може загострюватися при застосуванні аспірину. Риніт виникає переважно в молодому і середньому віці. Потім з'являються поліпи носа, гіпертрофічний і гнійний синусит, еозинофілія, бронхіальна астма. Класична аспіринова тріада включає непереносимість аспірину, поліпоз носа і бронхіальну астму. Аспіринова бронхіальна астма може перебігати без риніту, синуситу і поліпів носа. Недивлячись на те, що у половини хворих на аспіринову астму позитивні шкірні проби з різними алергенами, напади бронхіальної астми, як правило, розвиваються під дією неімунних чинників і часто бувають важкими. Зазвичай вони супроводжуються набряком слизової і рясними виділеннями з носа, кон'юнктивітом; іноді розвивається непритомність.

Анамнез і дані фізикального дослідження при аспіриновій бронхіальній астмі не відрізняються від таких при інших формах бронхіальної астми. Непереносимість аспірину не завжди вдається встановити під час опитування. Поліпи носа і відсутність інших проявів аспіринової тріади не можуть служити ознакою непереносимості аспірину.

Характерні еозинофілія, еозинофільна інфільтрація слизової носа, порушення толерантності до глюкози. Часто бувають позитивні провокаційні проби з метахоліном і гістаміном. При рентгенографії придаткових пазух виявляються гіпертрофія слизової і поліпи носа. Проте всі ці зміни не служать патогномічними ознаками аспіринової бронхіальної астми.

Напади аспіринової бронхіальної астми вимагають надання невідкладної допомоги із застосуванням кортикостероїдів для парентерального введення.

Хворим на бронхіальну астму, особливо в разі необхідності постійного лікування кортикостероїдами або при поєднанні з поліпами носа, провокаційні проби не проводять. Їм рекомендують уникати застосування аспірину та інших НПЗП.

Таким чином, визначаючи стратегію медикаментозного лікування, необхідно керуватись наступними правилами: скорочувати до раціонального мінімуму число медикаментів, одночасно якомога більше розширюючи раціональні режимні заходи і розуміючи при цьому, які могутні медикаментозні засоби використовує лікар, що вимагає їх глибокого і всебічного вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адо В.А., Горячкина Л.А., Владимиров В.В. *Лекарственная аллергия*. — БМЭ, изд. 3-е. — Т. 12. — С. 501-505.
2. Белорезов Е.С. *Побочные эффекты лекарственной терапии*. — Алма-Ата: Наука, 1989. — 92 с.
3. Верткин А.Л., Дазыкина А.В., Турлубеков К.К. // *Леч. врач.* — 2005. — №3. — С. 61-64.
4. *Догоспитальная помощь при острых аллергических заболеваниях: Метод. рекоменд. для врачей скорой мед. помощи, терапевтов, педиатров и аллергол.* // *Неотложная терапия*. — 2001. — №2. — С. 17-33.
5. Драник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. — М.: ООО "Медицинское информ. агентство", 2003. — 392 с.
6. *Клиническая аллергология: Руковод. для практ. врачей / Под ред. Р.М.Хаитова*. — М.: Медпресс-информ, 2002. — 623 с.
7. *Клинические рекомендации + фармакологический справочник / Под ред. И.Н.Денисова, Ю.Л.Шевченко*. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 1184 с.
8. Кочергин Н.Г., Швецов О.Л. // *Тер. архив*. — 2005. — Т. 77, №1. — С. 80-81.
9. Лагор Г., Фишер Т., Адельман Д. *Клиническая иммунология и аллергология / Пер. с англ.* — М.: Практика, 2000. — 806 с.
10. Лусс Л.В. *Псевдоаллергия в клинике / В кн.: Порядин Т.В. Аллергия и иммунология*. — М., 1999. — С. 152-166.
11. Моисеев В.С. // *Провизор*. — 1996. — №12. — С. 13-14.
12. Намазова А.С., Мациевич М., Верткин А.А. // *Леч. врач.* — 2003. — №3. — С. 57-61.
13. *Патофизиология / Под ред. В.Ю.Шанина*. — С.Пб.: Элби-С.Пб., 2005. — 639 с.
14. Паттерсон Р., Грэмер Л., Гринберг П. *Аллергические болезни (диагностика и лечение)*. — М.: Геотар, 2000. — 734 с.
15. Пухлик Б.М. *Алергічні захворювання: Навч. посіб.* — Вінниця: Нова книга, 2004. — 240 с.
16. Пухлик Б.М., Заболотный Д.И. // *Діагностика та лікування*. — 2002. — №3. — С. 29-34.
17. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомосова А.В. *Аллергические заболевания*. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во "Триада-Х", 1999. — 470 с.
18. Регада М.С., Щепанський Ф.Й., Поліяни І.В., Ковалишин О.А. *Загальна алергологія: Довідник*. — Львів: Сполом, 2006. — 70 с.
19. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И. // *Русс. мед. журн.* — 2005. — Т. 13, №15. — С. 1022-1029.
20. Чернушенко Е.Ф. // *Doctor*. — 2003. — №6. — С. 9-12.
21. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). *The Allergy Report: Science Based Findings on the Diagnosis & Treatment of Allergic Disorders, 1996-2001*.
22. Babu K.S., Salv S.S. // *Chest*. — 2000. — Vol. 118, №12. — P. 1470-1476.
23. Jager L., Merk H. *Badania in vitro. W: Alergie lekowe*. — Lublin: Czelej, 1997. — S. 176-184.
24. Kowalski M.L. // *Medycyna praktyczna*. — 2002. — №2. — S. 57-65.
25. McGrin M., Bush R.K. // *Current Allergy and Asthma Reports*. — 2002. — №2. — P. 117-125.
26. Saczonek A., Zdrodowska-Stefanow E. // *Wiadomosci lekarskie*. — 2005. — Т. LVIII, №5-6. — S. 324-330.
27. Siracusa A., Bragnami G., Fiordi C. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — Vol. 92. — P. 677-682.
28. Sullivan J., Shear N. // *Arch. Dermatol.* — 2001. — Vol. 137, №6. — P. 357-364.
29. Szczeklik A., Nizankowska E., Bochanek G. // *Clin. Exper. Allergy*. — 2004. — Vol. 10, №2. — P. 219-225.

Адреса для листування: 01601, м. Київ,
бульв. Т.Шевченка, 13. Тел. (044) 288-03-01.
Національний медичний університет
ім. О.О.Богомольця

Надійшла до редакції 12.03.2007 р.

ПРЕПАРАТИ ТІАМІНУ: ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ПРИ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ

О.П.Вікторів, О.В.Матвєєва, В.П.Яйченя, І.О.Логвіна

Державний фармакологічний центр МОЗ України

Ключові слова: вітамінні препарати; тіамін; побічні реакції; алергічні побічні реакції; особливості взаємодії лікарських засобів; частота виникнення побічних реакцій

Поруч з лікувальною дією вітамінні препарати, як і інші лікарські засоби (ЛЗ), можуть викликати побічні реакції (ПР). Серед водорозчинних вітамінних ЛЗ препарати вітаміну В₁ в Україні викликали найбільшу кількість ПР. Застосування цього вітамінного препарату найчастіше супроводжувалося виникненням різноманітних за формою та тяжкістю алергічних ПР. Крім алергічних ПР на тлі застосування препаратів вітаміну В₁ можуть спостерігатися падіння артеріального тиску, серцеві аритмії, порушення скоротливої активності скелетних м'язів, пригнічення ЦНС, у великих дозах дуже рідко може виникнути дихальна недостатність. Важливу роль у розвитку ПР відіграють особливості взаємодії між тіаміном та іншими ЛЗ. Проведений аналіз показав, що в Україні при медичному застосуванні препаратів вітаміну В₁ ПР зустрічаються значно частіше, ніж у світі, що потребує подальшого поглибленого вивчення з наступним прийняттям рішень.

Важливою складовою нормальної життєдіяльності організму є стабільний біохімічний стан його внутрішнього середовища. Значні порушення тканинних метаболічних процесів спостерігаються при різних терапевтичних, ендокринних, хірургічних, неврологічних та інших захворюваннях. Тому засоби, що переважно впливають на тканинний обмін, широко застосовуються при цих станах [1, 6, 7, 12, 13, 14].

Порушення вітамінного балансу організму — одна з найрозповсюдженіших патологій обміну речовин. Потреба у вітамінах суттєво підвищується при багатьох захворюваннях, особливо інфекційних, тиреотоксикозі, при вагітності та застосуванні хіміотерапевтичних препаратів. Крім того, навіть у практично здорових людей добова потреба у цих біологічно активних речовинах значно змінюється в залежності від різних умов довкілля, з аліментарних причин, при інтенсивній фізичній та розумовій діяльності, нервово-психічному напруженні то-

що, що супроводжується або призводить до істотних морфофункціональних змін організму, до розвитку різних за важкістю перебігу патологічних станів та суттєвого погіршення якості життя людини [12].

Найчастіше у жителів України зустрічається недостатність таких вітамінів як А, Д, В₁, В₂, РР та С [6].

Особливу роль у лікуванні гіпо- та авітамінозів відіграють вітамінні препарати, хімічна структура яких аналогічна вітамінам.

Існує три види вітамінотерапії: замісна (лікування гіпо- і авітамінозів), адаптаційна (застосування монопрепаратів з метою стимуляції адаптаційних реакцій у дозах, які перевищують добову потребу у 2-3 рази) і фармакодинамічна (лікування захворювань, які не належать до гіпо- і авітамінозів) [12].

Тіамін (вітамін В₁) — один з найперших серед сучасно відомих представників вітамінів групи В. Ще у 1897 р. Ейкман відкрив цей вітамін, у 1922 р. Функ його ідентифікував, у 1926 р. Ясен

і Донат виділили вітамін у кристалічному вигляді, у 1936 р. Уільямс визначив його хімічну структуру. Накопичені майже за 110 років знання щодо медико-біологічних властивостей вітаміну В₁ знайшли своє втілення у широкому застосуванні препаратів цього вітаміну майже в усіх галузях клінічної медицини. В першу чергу, це стосується лікування полінейропатії різного генезу, серцево-судинних та шлунково-кишкових розладів, нефропатій при вагітності, мегалобластної анемії та ін. [3, 7, 8]. Ефективність ЛЗ, діючою речовиною яких є тіамін хлорид, при здійсненні раціональної фармакотерапії з позиції доказової медицини не викликає сумнівів.

В Україні станом на 01.11.2006 р. дозволено для медичного застосування 13 різних фармацевтичних форм тіаміну як у вигляді моно-, так і комбінованих препаратів (4 — іноземного та 9 — вітчизняного виробництва).

Однак поруч з лікувальною дією вітамінні препарати, як і інші лікарські засоби (ЛЗ), можуть викликати побічні реакції (ПР). Серед водорозчинних вітамінних ЛЗ препарати вітаміну В₁ викликають найбільшу кількість ПР. Се-

Взаємодія препаратів вітаміну В₁ з іншими лікарськими засобами

Таблиця

Назва групи чи окремого ЛЗ	Наслідок взаємодії
Барбітурати	Зменшення ефекту тіаміну
Міорелаксанти, похідні холіну	Зменшується ефект міорелаксантів, похідних холіну
Нікотинова кислота	Фармацевтична несумісність (не слід змішувати в одному шприці)
Пеніцилін	Фармацевтична несумісність (не слід змішувати в одному шприці)
Піридоксин	Не рекомендується одночасне парентеральне введення, оскільки піридоксин гальмує перетворення тіаміну хлориду на фосфорильовану біологічно активну форму. Посилюється алергізація
Стрептоміцин	Фармацевтична несумісність (не слід змішувати в одному шприці)
Суксаметонію хлорид	Зменшується снодійний ефект
Ціанокобаламін	Не рекомендується одночасне парентеральне введення, оскільки ціанокобаламін підсилює алергізуючий ефект тіаміну

ред них найчастіше зустрічаються різноманітні за формою та тяжкістю алергічні ПР. При застосуванні препаратів тіаміну можуть з'явитися свербіж, шкірний висип, еритеми, пурпури, кропив'янки, набряк Квінке, анафілактичний шок (іноді з летальним наслідком), кишкова геморагія, напади бронхіальної астми з судомами [5, 12]. Реакції гіперчутливості спостерігались переважно після парентерального введення препарату, причому при самостійному введенні, і не зустрічались при сумісному застосуванні з іншими вітамінами групи В [10].

Крім різних алергічних ПР, цьому вітамінному препарату властива синаптоплегія — здатність утворювати комплекси з різними медіаторами, що може супроводжуватися падінням артеріального тиску, виникненням серцевих аритмій, порушенням скоротливої активності скелетних м'язів (зокрема, дихальних), пригніченням ЦНС, а у великих дозах дуже рідко може виникнути дихальна недостатність. Препарати вітаміну В₁ можуть порушувати активність ферментів печінки [4, 8, 9, 11, 14, 16].

Згідно з даними Т.Н.Яковлева (1981) [17] алергічні реакції при ін'єкціях тіаміну спостерігались у 6% пацієнтів. При швидкому внутрішньовенному введенні можуть

спостерігатися порушення передачі нервових імпульсів, скорочення дихальних м'язів, колапс, серцеві аритмії, тому внутрішньовенно препарат можна вводити виключно крапельно повільно [15]. Призначення великих доз препаратів вітаміну В₁ спричиняє збільшення екскреції з сечею рибофлавіну, що може призводити до розвитку недостатності останнього в організмі.

За даними ВООЗ станом на листопад 2006 р. при медичному застосуванні у світі майже 60 різних ЛЗ, які містять у якості діючої речовини тіаміну гідрохлорид, виникло 600 випадків ПР, які проявилися 938 різними системними розладами, серед яких домінували алергічні ПР — 76,8%, в тому числі анафілактичний шок зустрічався у 2,42% випадків; розлади з боку шлунково-кишкового тракту складала 16,2%, серцево-судинної системи — 4,8%.

За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України станом на листопад 2006 р. в Україні було зареєстровано 73 випадки ПР при медичному застосуванні препаратів тіаміну хлориду. Повідомлення надійшли від 20 регіональних відділень. Слід зазначити, що всі ПР виникли при застосуванні препаратів вітаміну В₁ вітчизняного виробництва.

Серйозні передбачувані ПР складала 8,2%. За системними проявами домінували різні алергічні ПР — 86,3%, в тому числі анафілактичний шок — 4,7%, синдром Стівенса-Джонсона — 1,6%.

На жаль, ми не маємо достатніх даних щодо впливу багатьох інших чинників на особливості виникнення та розвитку ПР, таких як вік, стать, супутні захворювання, клініко-фармакологічні та фармацевтичні параметри препаратів. Однак, без сумніву, можна стверджувати, що значення цих чинників у виникненні несприятливих ПР ЛЗ є суттєвим.

Важливу роль у розвитку ПР відіграють особливості взаємодії між тіаміном та іншими ЛЗ [2] (табл.).

ПР виникали з різною частотою на препарати вітаміну В₁ різного виробництва. Суттєва перевага у розподілі ПР належала препаратам виробництва ЗАТ "ФФ "Дарниця" — 53,4% та ФК "Здоров'я" — 28,7%. Однак якість ЛЗ була відповідною, отже можна припустити, що ПР були наслідком індивідуальної чутливості пацієнтів на введення ЛЗ.

Таким чином, при медичному застосуванні препаратів тіаміну алергічні ПР при медичному застосуванні препаратів вітаміну В₁ в Україні зустрічаються значно частіше, ніж у світі. Останнє вимагає поглибленого аналізу причин таких розбіжностей. Аналогічна ситуація склалася при порівнянні даних щодо ПР препаратів піридоксину в нашій країні та у світі. Можливо, оцінюючи критерій ризик/користь, необхідно переглянути ставлення до контролю за безпекою фармакотерапії препаратами вітамінів групи В, які за даними ВООЗ є лідерами з розвитку ПР при їх медичному застосуванні. У зв'язку із вищезазначеним є всі підстави для проведення вивчення профілю безпеки препаратів тіаміну різного виробництва, які представлені на фармакологічному ринку України, зокрема, коферментного ЛЗ кокарбоксілази. Останнє дозволить перенести це питання з площини дискусії у сферу прийняття конкретних рішень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Витамин В₆ в высоких дозах: периферические нейропатии //Безопасность лекарств: Экспресс-информация. — Бюл. №1. — 2000. — С. 59-60.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справ. пособ. для врачей и фармацевтов / Л.В.Деримедведь, И.М.Перцев, Е.В.Шуванова и др. — Х.: Мегаполис, 2002. — 784 с.
3. Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. — М.: Практика, 2006. — 1648 с.
4. Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту. — Х., 2002. — 480 с.
5. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. — С.Пб.: Питер, 2001. — 448 с.
6. Козярин І.П. //Здоров'я України. — 2003. — №2. — С. 25.
7. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2005. — 1920 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — М.: ООО Изд-во “Новая Волна”, 2001. — Т. 2. — 608 с.
9. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. — С.Пб.: Фолиант, 2001. — 736 с.
10. Побочное действие лекарственных средств / Под ред. М.Н.Г.Дюкса. — М.: Медицина, 1983. — 560 с.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2002. — 1536 с.
12. Титова А.А., Бутко Я.А. //Провизор. — 2004. — №3.
13. Фитоменадион (витамин К) у новорожденных: ограничение приема //Безопасность лекарств: Экспресс-информация. — Бюл. №1. — 2000. — С. 68.
14. Харкевич Д.А. Фармакология. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 661 с.
15. Шабалов Н.П., Маркова И.Д. Антибиотики и витамины у новорожденных. — Сотка: Технобалт, 1992. — 255 с.
16. Энциклопедия лекарств. — М.: РЛС, 2002. — 1504 с.
17. Яковлев Т.Н. Лечебно-профилактическая витаминология. — Л.: Медицина, 1981. — 200 с.

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

Надійшла до редакції 16.04.2007 р.

СТАН ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

*В.К.Гринь, О.М.Нальотова**

Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України
Донецький державний медичний університет ім. М.Горького*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; обмін ліпідів

Наведені власні дані про поширеність цукрового діабету II типу (ЦД II) та інсулінорезистентності (ІР) у хворих з первинною артеріальною гіпертензією (АГ). Встановлено, що порушення обміну вуглеводів виявляється у 48,3% хворих, які страждають на первинну АГ. При цьому у хворих з АГ і порушенням обміну вуглеводів ІР виявлялася в 2,7 рази частіше, ніж ЦД II типу в 73,2% і 26,8% випадків відповідно. Порушення з боку обміну ліпідів багато в чому залежали від наявності/відсутності ІР у даного контингенту хворих. Так, у хворих з АГ без ІР виявляється II тип гіперліпідемії, а у хворих з АГ і ІР — її IV тип. Такі відмінності вимагають визначення ІР у даного контингенту хворих для забезпечення диференційованого підходу до її корекції.

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [2, 7, 11, 20]. Серцево-судинні порушення, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності населення [7, 12]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки зможе привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [1, 5, 17].

Останнім часом увагу дослідників привертає пошук метаболічних порушень, характерних для серцево-судинної патології [3, 8, 14]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію “синдрому Х” (“метаболічний синдром”), яка об’єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія та інсулінорезистентність (ІР) [4, 5,

15]. Надалі поняття “метаболічний синдром” було доповнене такими порушеннями, як підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення рівня фібриногену, підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену першого рівня, а також мікроальбумінурія [7, 12, 19].

Сьогодні відомо, що ІР — одне з метаболічних порушень, яке найчастіше зустрічається при хронічній серцевій недостатності [15]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а в результаті цього — зменшення утилізації глюкози, що виявляється в порушенні навантаження глюкозою (ПНГ) [6, 9, 13]. Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсу-

ліну у β -клітинах підшлункової залози і його надмірній секреції в кров [3, 6, 16]. Гіперінсулінемія — закономірний наслідок ІР; вона залучена в становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулінемія веде до активації симпатoadреналової системи з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підвищення реабсорбції Na^+ в ниркових канальцях, проліферація гладком’язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [6, 10]. Крім цього, гіперінсулінемія провокує зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що веде до розвитку гіпертригліцеридемії, підвищення утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та зниження рівня холестерину в ліпопротеїнах високої щільності (ХСЛПВЩ) [12, 21].

У результаті розвитку гіперінсулінемії концентрація глюкози на початку підтримується на нормальному рівні [3, 5]. Клінічні симптоми ЦД II розвиваються у випадках, коли секреторні можливості β -клітин вичерпуються, а

В.К.Гринь — доктор мед. наук, професор, директор Інституту невідкладної та відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України, завідувач кафедри загальної практики — сімейної медицини Донецького державного медичного університету ім. М.Горького

О.М.Нальотова — канд. мед. наук, доцент кафедри загальної практики — сімейної медицини Донецького державного медичного університету ім. М.Горького

Таблиця 1

Показники глікемії і рівня інсуліну в крові хворих на артеріальну гіпертензію ($M \pm \sigma$), $n=232$

Показник	Хворі на АГ без порушень обміну вуглеводів ($n=120$)	Хворі на АГ з інсулінорезистентністю ($n=82$)	Хворі на АГ з цукровим діабетом II типу ($n=30$)
Глікемія натще, ммоль/л	4,99±0,43	6,01±0,51	9,65±1,95
Глікемія через 2 год після навантаження глюкозою, ммоль/л	—	7,98±0,72	16,5 6±0,64
Рівень інсуліну в плазмі крові натще, мМО/мл	—	39,6±3,65	23,5±1,67

Примітка: M — середнє значення; σ — стандартне відхилення

їх функціонування не здатне підтримувати компенсаторну гіперінсулінемію, внаслідок чого розвивається відносна недостатність інсуліну [5, 18].

Непрямою ознакою ІР є ПНГ. Пряма вказівка на ІР — гіперінсулінемія натще або через 2 год після навантаження глюкозою. Своєчасне виявлення ІР і порушень обміну ліпідів, а також їх своєчасна фармакотерапевтична корекція можуть уповільнити прогресування АГ.

Мета даної роботи — оцінити стан обміну ліпідів у хворих на АГ в залежності від наявності/відсутності ІР.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 232 хворих на первинну АГ I-II стадії. Спочатку у всіх хворих визначався рівень глюкози натще в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натще був вищий або рівний 6,1 ммоль/л, ставилося питання

про діагноз ЦД II типу (призначалася консультація ендокринолога). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводився пероральний тест на толерантність до глюкози. Згідно з рекомендаціями ВООЗ цей тест проводиться таким чином. Після забору крові на аналіз рівня глюкози натще пацієнт приймає перорально 75 г глюкози, розчиненої в 300 мл води (пити протягом 5 хв). Кров на визначення рівня глюкози беруть через 1 і 2 год після прийому глюкози. У нормі через 1 год після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 год вище або рівний 7,8 ммоль/л, то говорять про ПНГ.

Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі — 2,0-25,0 мМО/мл.

Хворі на АГ з ЦД II типу в подальшому дослідженні участі

не брали. Хворим на АГ з ІР та без неї визначали загальний холестерин (ЗХС) у сироватці крові за методом Ілька, заснованому на реакції Лібермана-Бурхардта; рівні ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ визначали за методом Бурштейна. Відомо, що якщо рівень ТГ перевищує показник 5,6 ммоль/л, то вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ визначити не представляється можливим. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою:

$$IA = \frac{ЗХС - ХСЛПВЩ}{ХСЛПНЩ}$$

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження у 112 (48,3%) хворих на АГ було виявлено порушення обміну вуглеводів, а саме ЦД II типу у 30 хворих (26,8%) і ІР у 82 хворих (73,2%). У 120 (51,7%) хворих показник глікемії натще знаходився в межах норми (нижче 5,5 ммоль/л), тому у них не визначали рівень глікемії після навантаження глюкозою і рівень

Таблиця 2

Стан обміну ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від наявності/відсутності інсулінорезистентності ($M \pm \sigma$), $n=202$

Показник	Хворі на АГ без порушень обміну вуглеводів ($n=120$)	Хворі на АГ з інсулінорезистентністю ($n=82$)
Загальний холестерин, ммоль/л	7,51±0,67	6,82±0,61
Тригліцериди, ммоль/л	3,91±0,29	6,27±0,59
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,72±0,06	0,64±0,05
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	5,05±0,48	—
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	1,76±0,11	—
Індекс атерогенності	9,43±0,75	9,65±0,87

Примітка: M — середнє значення; σ — стандартне відхилення

інсуліну натще (табл. 1). Порушення обміну вуглеводів спостерігалось у 67 (59,8%) жінок і 45 (40,2%) чоловіків. У жінок ІР виявлялася в 71,6% випадків (48 хворих), а ЦД II типу — у 28,4% випадків (19 хворих). Порушення обміну вуглеводів більшою мірою характерні для осіб старше 50 років (2 і 3 групи), вони склали 85,7% (96 хворих).

У всіх хворих на АГ незалежно від наявності/відсутності ІР спостерігалися порушення з боку обміну ліпідів (табл. 2). Зокрема, у всіх хворих на АГ незалежно від наявності/відсутності ІР величина ІА (9,43-9,65) відповідала

рівню, що втричі перевищує показник норми (3,5). Це свідчить про надзвичайно високий рівень ризику атеросклеротичного ураження судин. Як видно з табл. 2, у групі хворих з АГ без порушень обміну вуглеводів рівень ЗХС вище, ніж у хворих з ІР на 9,2% ($p > 0,05$). Рівень ТГ у хворих без порушень обміну вуглеводів у 1,6 рази нижче ($p < 0,01$), ніж у хворих з АГ та наявною ІР. В цілому визначалися значні порушення обміну ліпідів у всіх категоріях хворих на АГ, відповідні II Б (у хворих без порушень обміну вуглеводів) і IV (у хворих з ІР) типам гіперліпідемій.

ВИСНОВКИ

1. Порушення обміну вуглеводів, а саме ІР і ЦД II типу мають велику поширеність у хворих на первинну АГ.

2. У хворих на первинну АГ визначається суттєве порушення обміну ліпідів; тип гіперліпідемії у них залежить від наявності/відсутності ІР, що потребує її встановлення.

3. Зважаючи на вплив порушень обміну вуглеводів і ліпідів на патогенез первинної АГ, необхідно здійснювати їх фармако-терапевтичну корекцію у даній категорії хворих, що може забезпечити підвищення ефективності фармако-терапії АГ в цілому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. // *Русс. мед. журн.* — 2001. — №2. — С. 56-60.
2. Воеводина И.В., Полюхова Е.В., Мартынов А.И. и др. // *Русс. мед. журн.* — 2004. — Т. 12, №5. — С. 26-29.
3. Зимин Ю.В. // *Терапевт. архив.* — 1998. — №10. — С. 15-20.
4. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. // *Кардиол.* — 2000. — №5. — С. 71-75.
5. Оганов Р.Г., Александров А.А. // *Русс. мед. журн.* — 2002. — №10. — С. 486-491.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. // *Международ. мед. журн.* — 2001. — №7. — С. 6-10.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. // *Consilium medicum.* — 2002. — №11. — С. 587-590.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.
9. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. // *Русс. мед. журн.* — 2002. — №10. — С. 480-485.
10. Шостак Н.А., Аничков Д.А. // *Русс. мед. журн.* — 2002. — №27. — С. 1255-1257.
11. Anderson E.A., Mark A.L. // *Hypertension.* — 1993. — №21. — P. 136-141.
12. Anker S.D., Rauchhaus M. // *Eur. J. of Heart Failure.* — 1999. — №1. — P. 127-131.
13. Felber J.P. // *Diabetol.* — 1995. — №9. — P. 1220-1228.
14. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, №8. — P. 1053-1059.
15. Kannel W. // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14, №2. — P. 83-90.
16. Lorell B.H., Carabello B.A. // *Circulation.* — 2000. — №9. — P. 470-479.
17. Mancia G., Pagati G. // *Blood Pressure.* — 2000. — №2. — P. 12-26.
18. Newby D.E. // *Brit. Med. J.* — 1997. — Vol. 31, №4. — P. 531-532.
19. Parsonage W.A., Perry A.J., Cowley A.J. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19, Suppl. A. — P. 143.
20. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al. // *J. Endocrinol.* — 2002. — №2. — P. 333-344.
21. White W.B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, №3. — P. 246-253.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (062) 385-95-00.
Донецький державний медичний
університет ім. М.Горького

Надійшла до редакції 04.12.2006 р.

СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА У НАЦІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.Є.Богущька, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: продукти бджільництва; лікарські препарати; фармакологічна дія; туберкульоз

На сучасному рівні розвитку апітерапія перейшла з етапу лікування традиційно народного на етап науково-обгрунтованої фармакотерапії. Сучасні напрямки розвитку бджільництва та апітерапії були відображені на III з'їзді апітерапевтів України, який відбувся у вересні 2006 р. на базі НФаУ. Наведені досягнення фундаментальних досліджень кафедри аптечної технології ліків зі створення більше 40 оригінальних лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва, які знаходяться на різних етапах впровадження в медичну практику. Різноманітний склад біологічно активних речовин визначає фармакологічну дію розроблених препаратів. Вони мають широкий спектр терапевтичної активності та низьку токсичність, що дозволяє застосовувати їх для лікування різних захворювань. Одним з перспективних наукових напрямків є створення протитуберкульозних лікарських препаратів. Нами були розроблені 2 нових лікарських препарати з личинок великої бджололиної вогнівки, які можуть застосовуватись як самостійно, так і в комплексному лікуванні туберкульозу. Наукові досягнення кафедри викладені у 2-х монографіях.

Протягом останнього десятиріччя апітерапія набула широкого розвитку не тільки на Україні, а і у всьому світі [2, 5, 6, 7]. Цьому сприяли результати наукових досліджень вітчизняних та закордонних вчених. Нині в багатьох країнах світу: Польщі, Болгарії, Німеччині, Канаді, Франції, Італії, Іспанії, США, Японії, Росії та ін. використання продуктів бджільництва збільшується значними темпами. За останні роки в Україні також інтенсивно розповсюджується використання апіпродуктів як харчових добавок, так і лікарських препаратів.

На кафедрі аптечної технології ліків НФаУ під керівництвом академіка УАН О.І. Тихонова проводяться фундаментальні та прикладні дослідження з розробки нових лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва (меду, прополісу, обніжжя бджололи-

ного та ін.). Досягнення та напрямки даної роботи відображені у монографіях "Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса" та "Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине" [5, 6]. Технологія препаратів прополісу та досвід застосування лікарських препаратів на його основі, які описані в першій монографії, викликали значний інтерес серед учених багатьох країн світу. Монографія була видана польською мовою фірмою "Aripol Pharma" наприкінці 2005 року [16]. Вступ до книги написав видатний польський професор В.Kedzia. Вчений має значні заслуги у розвитку апітерапії у Польщі.

На сучасному рівні розвитку апітерапія перейшла з етапу лікування традиційно народного на етап науково-обгрунтованої фармакотерапії. Підтвердженням цьо-

го є досягнення у лікуванні продуктами бджільництва різних хвороб, результати яких представлені на конференціях та з'їздах України різного рівня. Найбільш значною подією було проведення III з'їзду апітерапевтів України "Апітерапія: Досягнення та перспективи розвитку", який відбувся 28-30 вересня 2006 р. на базі Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української академії наук О.І.Тихонова та президента Спільки пасічників України члена-кореспондента Академії аграрних наук України Л.І.Боднарчука. Основними напрямками наукових досліджень з'їзду були [2]:

- розробка методів збору та умов зберігання апіпродуктів;
- встановлення походження та хімічного складу;
- дослідження фармакологічної активності та взаємодії на різні біологічні процеси;
- застосування в медицині;
- створення складів та розробка технології апіпрепаратів;

О.І.Тихонов — доктор фармац. наук, професор, академік Української академії наук, завідувач кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

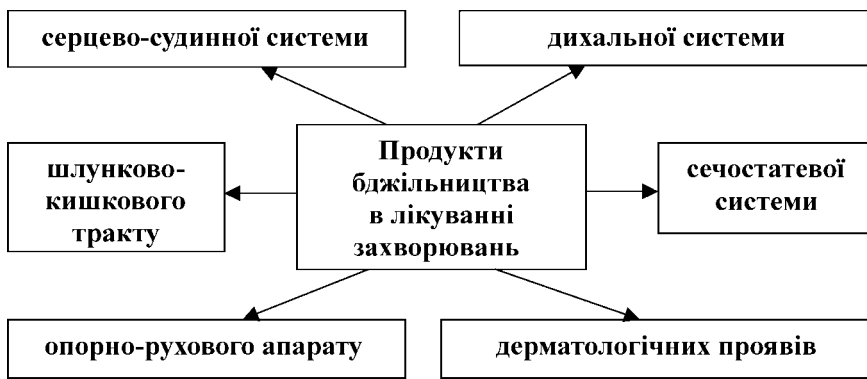


Рис. 1. Застосування продуктів бджільництва в медицині

- розробка методик стандартизації;
- розробка технологічного обладнання;
- розповсюдження лікувальної практики та наукових досліджень апітерапії.

Продукти бджільництва мають широкий спектр фармакологічної дії, що дозволяє застосовувати їх для лікування різних захворювань (рис. 1).

Результатом даної роботи є створення 40 оригінальних лікарських препаратів, які знаходяться

на різних етапах впровадження в медичну практику. Так, на сьогоднішній день 9 з них впроваджено у промислове виробництво (рис. 2).

Розроблені лікарські препарати мають широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, антиексудативну, антиоксидантну, актопротекторну, гепатопротекторну, капіляррозміцнюючу, адаптогенну, імуномодуючу, антимікробну та ін.

В аспекті вищенаведеного одним з перспективних наукових

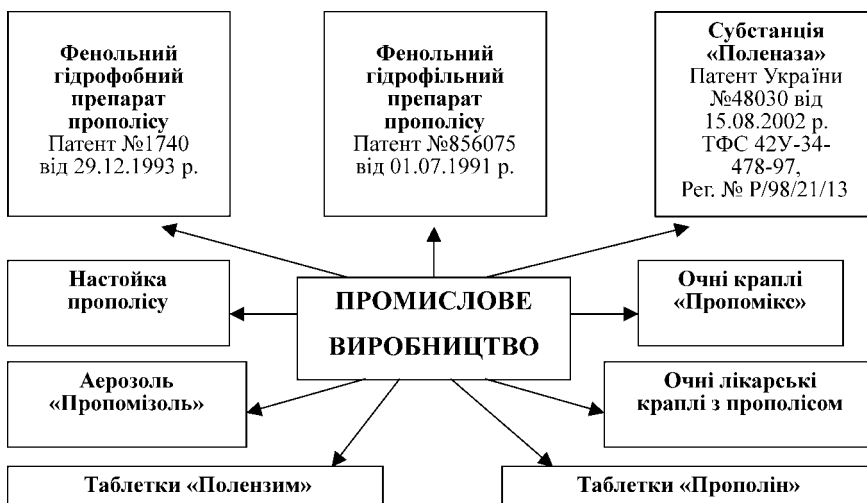


Рис. 2. Промислове виробництво лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва

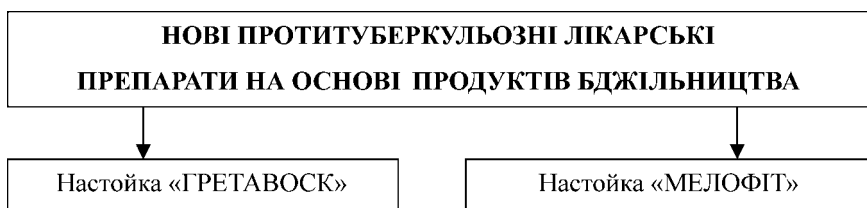


Рис. 3. Нові протитуберкульозні лікарські препарати на основі продуктів бджільництва

напрямок також є створення протитуберкульозних лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва. Актуальність цієї роботи не викликає сумніву. Щорічно у світі на туберкульоз захворюють 7-10 млн осіб, а загальна кількість хворих на земній кулі досягає 50-60 млн осіб [1, 8-10]. У зв'язку з цим у квітні 1993 р. ВООЗ проголосила туберкульоз хворобою глобального масштабу і небезпекою для більшості країн світу [17]. Захворюваність на туберкульоз залишається несприятливою для значної кількості країн світу, особливо для економічно відсталих держав [1, 10].

Кафедрою АТЛ Національного фармацевтичного університету разом з Полтавською філією Інституту бджільництва ім. П.І.Прокоповича УААН розроблено ряд нових протитуберкульозних препаратів на основі продуктів бджільництва.

Сировиною для приготування розроблених лікарських препаратів було використано біомасу з личинок великої бджолиної вогнивки.

Як лікарську форму було обрано настойку для внутрішнього застосування, яка є універсальною для використання різними категоріями хворих на туберкульоз. Нами розроблено склад і технологію матричної настойки з личинок великої бджолиної вогнивки (настойка «Гретавоск»), і на її основі з додаванням лікарської рослинної сировини було отримано складну настойку «Меллофіт» (рис. 3).

Перевагами цих препаратів є необмеженість сировинної бази для їх виготовлення, проста, доступна та економічна технологія, яка може бути відтворена в умовах будь-якого фармацевтичного виробництва настоек.

При розробці вказаних лікарських препаратів були проведені органолептичні, фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні дослідження (сухий залишок, рН, кількісний вміст екстрагенту, його природа, співвідношення сировина:готовий продукт та ін.) згідно з вимогами Державної фармако-

пеї України [3] та інших нормативних документів. Проведено якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин та визначено їх якісний склад і кількісний вміст.

До складу розроблених препаратів входять різні групи біологічно активних сполук: амінокислоти, вуглеводи, ліпіди, жирні кислоти, жовчні кислоти, мікроелементи, вітаміни та ін.

Багатий склад біологічно активних речовин визначає фармакологічну дію розроблених препаратів. На кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом професора І.Л.Дикого були проведені дослідження та зроблено висновки, що препарати проявляють бактеріостатичну дію по відношенню до мікобактерій.

Слід також відзначити, що введення до складу матричної настійки лікарської рослинної сировини сприяє посиленню антимікробної дії до деяких грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та бактерій роду *S. albicans*. Наявність антимікробної дії настійки "Мелофіт" дає можливість для його використання у

якості природного антисептика широкого спектра дії.

Крім наявності антимікробної дії, на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом професора Л.В.Яковлевої в препараті було вивчено імуномодуючі властивості. При дослідженні настійки "Гретавоск" виявлено також протизапальну дію. Дослідження проводились на кафедрі фармакології НФаУ під керівництвом професора С.М.Дровозов.

Позитивним є і те, що настійки належать до V класу сполук за токсичністю (практично не токсичні). Це дає змогу для їх тривалого використання при лікуванні затяжних форм цієї важкої хвороби.

У подальшому планується продовжити дослідження з вивчення біологічної дії розроблених препаратів, тобто антиоксидантної, антиексудативної, адаптогенної дії, наявність яких можна припустити, аналізуючи склад біологічно активних речовин, які було виявлено в препаратах (амінокислоти, специфічні поліненасичені деценові жирні кислоти, токоферолі та ін). Результати проведених

досліджень свідчать про перспективність створення нового покоління протитуберкульозних препаратів на основі продуктів бджільництва.

За результатами роботи можна зробити наступні висновки:

1. Видано 2 монографії за редакцією академіка Української АН Тихонова О.І., в яких викладено результати багаторічних досліджень та досвід використання лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва.

2. Результатом проведених фундаментальних досліджень є створення біля 40 різноманітних лікарських препаратів широкого спектра фармакологічної дії на основі продуктів бджільництва, які знаходяться на різних етапах впровадження.

3. Розроблено два лікарських препарати для лікування захворювань органів дихальної системи у формі настійок "Гретавоск" і "Мелофіт", які проявляють антимікробну, протизапальну, імуномодуючу та протитуберкульозну дію та можуть застосовуватись як окремо так і в комплексній терапії туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналітична довідка щодо епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні та пропозиції щодо її контролю (підготовлена Інститутом фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України) //Укр. пульмонол. журн. — 2005. — №4. — С. 38-61.
2. Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку: Матер. III з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р., м. Харків) / Редкол.: В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — 448 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Мельник В.М., Новожилова І.О., Приходько А.М., Сметаніна О.Р. //Укр. пульмонол. журн. — 2006. — №1. — С. 53-55.
5. Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение): монография / А.И.Тихонов, К.Содзавичный, С.А.Тихонова, Т.Г.Ярних, Л.И.Боднарчук, А.М.Котенко; Под ред. акад. А.И.Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. — 308 с.
6. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. акад. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
7. Хисматуллина Н.З. Апітерапія. — Пермь: Мобиле, 2005. — 296 с.
8. Dick T. //J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 117-118.
9. Ismailov S.S., Adenov M.M., Musabekova G.A. Efficiency of standard chemotherapy of patients with pulmonary TB with relapses and treatment failure at drug resistance of *M. tuberculosis* //11 annual Congress of ERS. — Berlin, 2001. — P. 339.
10. Geneva: WHO, 1995. — 85 p.

11. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000.* — Geneva, 2000. — 40 p.
12. *Global tuberculosis control: WHO Report 2002.* — Geneva, 2002. — 295 p.
13. Mishin Yu. *The assessment of the efficacy of a standard chemotherapy regimen in the treatment of new sputum-positive tuberculosis (TB) patients //11 annual Congress of ERS.* — Berlin, 2001. — P. 340.
14. Raviglione M. // *Intern. J. Tubercul. and Lung Diseases.* — 2001. — Vol. 5, №11. — Suppl. 11. — P. 7-8.
15. *TB Manual national Tuberculosis programme guidelines / W.Jakubowiak, M.Korzeniewska-Kosela, J.Kus et al.* — Warsaw: *Special acknowledgements to KNCV, 2001.* — 102 p.
16. Tichonov A.I., Jarnych T.G., Czernych W.P., Zupaniec I.A., Tichonowa S.A. *Teoria I praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych. / Pod redakcja akademika A.I.Tichonowa Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia.* — Krakow: *Drukaznia "Marka", 2005.* — 274 s.
17. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs / Geneva: WHO, 1993.* — 49 p.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-91-82.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.03.2007 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Телфаст”** (табл. в/о по 180 мг) виробництва “Aventis Pharma Ltd”, Франція

Хворій Т. (39 років) на кропив'янку був призначений телфаст (перорально по 180 мг 1 раз на добу). Через 5 діб після початку лікування у неї з'явилися головний біль, сонливість, нудота, запаморочення. Телфаст був відмінений. Для корекції стану пацієнтки призначено гідрокортизон. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків.

Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від ЦРП Дарницького р-ну м. Києва.

ДО ПИТАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ: ПЕРШИЙ ПРАКТИЧНИЙ ДОСВІД

І.С.Вороніна

ТОВ “Науково-виробнича фармацевтична компанія “Ейм”

Ключові слова: клінічні випробування; провізор клінічний; підготовка спеціалістів; навчання кадрів; належна клінічна практика; моніторинг

Розглянуті основні передумови, які обумовлюють необхідність підготовки спеціалістів для проведення клінічних випробувань. Надана класифікація системи клінічних досліджень. Здійснений короткий огляд діючого законодавства, яке регулює організацію та проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. Викладені визначення базових спеціалістів з організації та проведення клінічних випробувань, які прийняті у міжнародній практиці. Відображені основні характеристики спеціаліста “провізор клінічний” та проаналізована перспектива участі клінічного провізора у підготовці та проведенні клінічного дослідження.

Сьогодні клінічні випробування лікарських засобів в Україні складають невід’ємну частину економічного, виробничого, освітнього процесу; визначають основні тенденції розвитку медичної і фармацевтичної областей, сприяють становленню і модифікації базових галузей наукового знання. Зі збільшенням питомої ваги клінічних випробувань у цілому зростають вимоги до рівня організації та якості проведення таких досліджень.

Невід’ємною частиною системи забезпечення якості лікарських засобів є належна клінічна практика (GCP), що визначається як поняття, яке відображає стандарт (або норми) проведення клінічного випробування, розроблений з метою попередження помилок та/або підробок під час випробування лікарського засобу та захисту прав суб’єкта випробування. Принципи GCP передбачають планування, проведення, моніторинг, аудит, аналізи, звітність і документацію клінічного випробування, а також гарантують, що це дослідження науково та етично обгрунтоване [6, 7, 8, 9].

Основні вимоги до клінічних досліджень лікарських засобів, що проводяться на пацієнтах (добровольцях) за повною або скороченою програмою, в тому числі до випробувань біодоступності/ біоеквівалентності, а також до міжнародних багаточетрових клінічних випробувань були визначені в документі “Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань” (затверджений наказом МОЗ України №66 від 13.02.2006 р.) [10].

Вказаний вище нормативно-правовий документ є обов’язковим для виконання на відміну від Настанови 42-7.0:2005 “Належна клінічна практика” (затверджена наказом МОЗ України №373 від 22 липня 2005 р.), положення якої носять характер рекомендацій, а не вимог. Водночас норми належної клінічної практики є родовими у відношенні норм, які містяться у Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів і співвідносяться між собою як загальне та особливе [8].

Норми міжнародного права у сфері належної клінічної практи-

ки, які є основоположними для більшості прийнятих в Україні нормативно-правових актів, що регулюють клінічні випробування, досить часто носять рекомендаційний характер та не містять чітких визначень і вимог, необхідних для оптимального функціонування всіх елементів системи клінічних досліджень.

Система клінічних досліджень може підрозділятися на елементи, виходячи з різних підстав поділу. Виявляється доцільним триелементний розподіл системи: суб’єкт — об’єкт — процедури. Всі елементи знаходяться у нерозривній єдності, а зміна одного впливає на стан інших. Ми вважаємо за необхідне більш детально зупинитися на першому елементі системи — суб’єкті клінічного дослідження. Ця необхідність зумовлена низкою причин і, в першу чергу, значущістю та призначенням цієї частини системи для її функціонування як єдиної структури, а також правовою невизначеністю статусу одного з суб’єктів клінічного дослідження під назвою “монітор клінічного дослідження”.

Однією з головних складових системи клінічних досліджень є суб’єкт клінічного дослідження.

Об'єм цього поняття достатньо широкий і, в свою чергу, включає такі визначення як “дослідник”, “пацієнт (доброволець)”, “регулюючі уповноважені органи”, “комісія з питань етики”, “спонсор (замовник клінічного випробування)”, “контрактна дослідницька організація”, “клінічна база”, “незалежний свідок”, “монітор”. Суттєвою ознакою, яка дозволяє розділити суб'єкти клінічного випробування на такі, що проводять дослідження, і суб'єкти, які беруть участь у дослідженні, є наявність професійної підготовки.

Відповідно до International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) GCP (принцип 2.8) і принципами 9 та 10 GCP World Health Organization всі особи, які беруть участь у проведенні клінічного випробування, повинні мати відповідну освіту, професійну підготовку та досвід, які б відповідали виконуваним функціям [13, 14, 15].

Термін “освіта” відноситься до ступенів отримання сертифікатів та/або отримання ліцензії внаслідок формального навчання або закінчення курсу навчання в установі або у вищому навчальному закладі (наприклад, доктор медицини, доктор філософії, видача сертифікату радою у спеціалізованій галузі, медичні ліцензії) [15].

Тренінг — у цілому відноситься до короткострокових спеціалізованих програм з певною тематикою (наприклад, двотижнева програма з етичних аспектів дослідження, комп'ютерні курси з GCP, “тренінг дослідника”, що проводиться спонсором дослідження у відповідності до конкретного протоколу) та/або керування з боку належним чином підготовленого професіонала, який має необхідний досвід такої роботи [15].

Досвід передбачає безпосередню участь у діяльності, що надає додаткові експертні знання у конкретній галузі (наприклад, різні посади, які посідав суб'єкт протягом своєї практичної діяльності; попередня робота в якості асистента в іншого дослідника при

проведенні клінічного випробування; наявність власного досвіду в якості дослідника) [16].

Зупинимось більш детально на визначенні змісту поняття “монітор клінічного дослідження”, оскільки в Україні відзначається збільшення кількості проведення клінічних досліджень лікарських засобів, що закономірно викликає підвищення вимог до якості їх проведення та зростання потреби у спеціалістах, які забезпечують організацію клінічних досліджень.

У відповідності до наказу МОЗ України №66 від 13.02.2006 р. “Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики” монітор — це особа, яка контролює проведення клінічного випробування у відповідності до протоколу і яка призначена спонсором або контрактною дослідницькою організацією [11].

Наказ МОЗ України №373 від 22 липня 2005 р. “Про затвердження документів з питань стандартизації, реєстрації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів” встановлює вимоги до вибору моніторів та їх кваліфікації: “Монітори мають бути призначені спонсором. Монітори повинні пройти відповідне навчання; повинні володіти науковими та/або клінічним знаннями, необхідними для належного моніторингу випробування. Кваліфікація монітора має бути документально підтверджена” [8].

Вказане вище демонструє необхідність розмежування поняття “посада монітора” та “функція монітора”. Функцію моніторингу клінічного дослідження може виконувати будь-яких спеціаліст організації-спонсора, що пройшов відповідну підготовку та навчання, призначений наказом та у відповідності до стандартних операційних процедур компанії. Також функція моніторингу може здійснюватись клінічним проектним менеджером [1, 9]. Зазвичай за виконання мінімуму вимог, що мають бути дотримані під час проведення моніторингу, несе відповідальність спеціаліст з клініч-

них досліджень — CRA. Однак при певних обставинах практичне проведення деяких або всіх моніторингових заходів може бути включене у сферу обов'язків CRA [1, 9]. Нижче наведені визначення усіх трьох базових спеціалістів з організації та проведення клінічних випробувань, прийнятих у міжнародній практиці.

Clinical Research Manager (clinical trial manager, project manager) — менеджер клінічного дослідження — особа, яка розпоряджається бюджетом та несе відповідальність за проект у межах програми клінічного випробування, а також керує діяльністю певної кількості співробітників, які займаються клінічним дослідженням [1, 5].

Clinical Trial Coordinator (research coordinator, clinical coordinator, study coordinator, trial coordinator, research nurse, protocol nurse) — координатор клінічного дослідження — особа, яка регулює більшість адміністративних функцій, пов'язаних із клінічним випробуванням, та є сполучною ланкою між клінічною базою та спонсором; розглядає усі дані та записи до візиту монітора [1, 5].

Clinical Research Associate (clinical research assistant, clinical research scientist, CRA) — спеціаліст з клінічних досліджень, монітор — особа, уповноважена спонсором або контрактною дослідницькою організацією діяти від імені спонсора та яка моніторує клінічні бази, що беруть участь у клінічному випробуванні [1, 6].

У деяких, переважно академічних установах координатори клінічних досліджень називаються CRA [1].

З огляду на вищезазначене, можна зробити висновок про те, що поняття “посада монітора” та “функція монітора” не тотожні.

Монітор клінічного випробування є особою, що бере участь у проведенні клінічного випробування [11]. Звідси й висновок про те, що монітор має також володіти окрім кваліфікації (відповідної підготовки) та досвіду ще й відповідною освітою. В Україні на сьогоднішній день відсутні чіт-

кі вимоги до базової освіти моніторів клінічного дослідження.

Цілком очевидно, що підготовка кадрів визначається потребами галузі.

Питання фахової підготовки відповідних спеціалістів було з успіхом вирішене у Національному фармацевтичному університеті України, де у 1998-1999 рр. було вперше здійснено ліцензування нової спеціальності “Клінічна фармація” та зроблено набір студентів за цією спеціальністю. Кваліфікаційна характеристика посади клінічного провізора визначає в якості однієї з основних функцій участь у проведенні клінічної апробації та біоеквівалентності лікарських засобів [2, 3].

Клінічний провізор — спеціаліст, знайомий з основними видами медичної документації, загальною синдромологією та клінічною симптомологією найбільш поширених захворювань, основними методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження хворих, загальними засадами інтерпретації результатів обстеження хворого, основними напрямками та засадами лікарської терапії [4, 12].

Клінічний провізор у повній мірі володіє системними знаннями з клінічної фармакології, сумісності лікарських препаратів при проведенні комплексної лікарської терапії, методами оцінки клінічної ефективності препаратів основних фармакологічних груп, методологією прогнозування факторів ризику та розвитку побічної дії лікарських засобів і їх комбінацій, можливими шляхами їх корекції [4, 12].

Провізор-дослідник бере активну участь у клінічній апробації лікарських препаратів, вивченні біоеквівалентності, доклінічних дослідженнях нових лікарських препаратів та інших видах науково-дослідницької діяльності. Він не-

замінний помічник лікаря при плануванні та проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів як оригінальних, так і генеричних: надає лікареві повну інформацію про фармакологічні, фармакокінетичні та біофармацевтичні якості досліджуваного препарату, допомагає обрати оптимальний препарат порівняння, провести грамотну, глибоку порівняльну характеристику досліджуваного препарату та наявних аналогів [4, 12].

Окрім того, клінічний провізор є компетентним спеціалістом з питань належної клінічної практики, оскільки в навчальний план входить така дисципліна як “Клінічне вивчення лікарських засобів”.

Для успішного виконання функції монітора клінічному провізору знадобиться тільки проходження освітнянських програм у відповідності до стандартних операційних процедур компанії-спонсора та отримання практичних навичок у галузі проведення клінічних досліджень.

Аналіз законодавчої бази України у галузі регулювання клінічних випробувань виявив ряд прогалин, що вимагають прийняття відповідних правових норм для забезпечення стабільності медико-фармацевтичної галузі. У зв'язку з цим виявляється необхідним здійснити ряд кроків, спрямованих на усунення та подолання прогалин у праві.

По-перше, відсутнє нормативне закріплення вимог до базової освіти спеціалістів, які здійснюють моніторинг клінічних досліджень. По-друге, необхідно чітко сформулювати визначення “посада монітора” та “функція монітора”, встановити конкретний перелік посад, відповідних за проведення моніторингу, та розмежувати обсяг повноважень при його виконанні. По-третє, забезпечити фіксацію переліку типо-

вих процедур проведення моніторингу клінічних досліджень, що будуть носити універсальний характер та бути базовими при розробках стандартних операційних процедур компаній-спонсорів.

Однією з суттєвих вимог, які пред'являються до монітора клінічного дослідження, є наявність окрім базової фармацевтичної освіти, відповідної спеціалізованої підготовки з належної клінічної практики. У нормах міжнародного права, що регулюють клінічні дослідження, часто зустрічається термін “training” — підготовка.

Освітня програма з клінічних досліджень (Clinical research training) — освітня програма для спеціалістів. Особи, що її пройшли, отримують можливість працювати у складі групи, яка займається клінічними випробуваннями, з високою ефективністю. Важливою складовою такої програми є навчання на робочому місці. Офіційні курси навчання можуть бути організовані як у самій компанії, так і в іншій організації, яка спеціалізується на освітніх програмах з клінічних досліджень [5].

З вищенаведеного формулювання випливає, що подібні курси проводяться або всередині компанії-спонсора, або у спеціалізованій організації. Однак з урахуванням правової дійсності України, її відносної нестабільності та суперечності, обумовленої процесами формування та трансформації з урахуванням міжнародно-правових норм, актуальним є створення централізованих курсів підготовки спеціалістів з питань належної клінічної практики з наступною видачею документа державного зразка (сертифікату або свідоцтва). Це дозволить не тільки покращити якість клінічних випробувань, але й розробити нові стандарти, що регулюють клініко-фармацевтичну сферу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Клинический проектный менеджмент: Учеб. пособ. / Под ред. А.И.Вялкова, Ю.Б.Белоусова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 448 с.

2. Воронина М.А. //Клиническая фармация. — 2000. — Т. 4, №4. — С. 45-48.
3. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. — Вип. 78 “Охорона здоров’я”. Затверджений наказом МОЗ України від 29 березня 2002 року №117 / МОЗ України; Мін. праці та соціал. політики України. — К., 2002. — 372 с.
4. Зупанец І.А., Черных В.П. //Doctor. — 2000. — №2. — С. 44-45.
5. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.
6. Мальцев В.И. //Еженедельник “АПТЕКА”. — №46 (367) от 25.11.2002 г.
7. Мальцев В.И. //Еженедельник “АПТЕКА”. — №24 (295) от 18.06.2001 г.
8. Настанова 42-7.0:2005 “Належна клінічна практика”. Затверджена наказом МОЗ України від 22 липня 2005 р. №373.
9. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б.Белоусова. — М., 2000.
10. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Затверджений наказом МОЗ України від 13 лютого 2006 р. №66.
11. Фирсов И.С., Мохов О.И. //Качественная клиническая практика. — 2002. — №2. — С. 19-25.
12. Черных В.П., Зупанец І.А. //Провизор. — 2000. — №13.
13. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP) / WHO. — 2002. — 125 p.
14. ICH E 6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline 1996.
15. World Health Organization. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. Annex 3 of the Use of Essential Drugs. Sixth Report of the WHO Expert Committee. — Geneva: World Health Organization, 1995. — P. 97-137.

Адреса для листування: 61091, м. Харків,
вул. Харківських дивізій, 20. Тел. (057) 715-22-31.
ТОВ “Науково-виробнича фармацевтична
компанія “Ейм”

Надійшла до редакції 12.06.2007 р.

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАКОНОДАВСТВА У КРАЇНАХ СВІТУ: ПРИНЦИПИ ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ ГАЛУЗЗЮ

А.С.Немченко, В.М.Хоменко*, І.К.Ярмола*

Національний фармацевтичний університет
Донецький медичний університет*

Ключові слова: фармацевтичне законодавство; класифікаційні ознаки; регулювання фармацевтичної діяльності

На основі аналізу державницьких засад у фармацевтичному законодавстві 28 країн світу виділено дві групи критеріїв класифікації фармацевтичних систем державного управління: за ступенем централізації функцій та повноважень органів державної влади в галузі, а також за характером і рівнем впливу державного та суспільного регулювання фармацевтичної діяльності. Визначено базові країни (Франція, Данія, Швейцарія, Польща) за запропонованими класифікаційними ознаками та проведено змістовний аналіз принципових засад і повноважень органів державного управління фармацією в цих країнах. Згідно з об'єктивними тенденціями розвитку галузі встановлено, що ефективність національних систем державного управління фармацією потребує обґрунтованого поєднання принципів централізму і децентралізму та раціонального впливу державного і суспільного регулювання фармацевтичної діяльності.

В умовах глобалізації та інтеграції вітчизняної економіки та її галузей у світові системи, а також у зв'язку з необхідністю реформування охорони здоров'я і фармації особливого значення набуває проблема формування соціально ефективного законодавства — медичного та фармацевтичного з обов'язковим врахуванням міжнародного досвіду, відповідних стандартів та норм. Слід відзначити, що досі метою аналогічних досліджень, як правило, був аналіз аптечного законодавства окремих країн або аналіз певних фрагментів зарубіжного законодавства за одиничними проблемами фармацевтичної галузі (ліцензування, ціноутворення та ін.) [1, 2].

Визначальним у реалізації цієї актуальної проблеми є дослідження принципів державного управ-

ління галузю у фармацевтичному законодавстві різних країн світу, що й стало метою даної статті. Для проведення цього досить складного та значного за обсягами інформації дослідження нами була запропонована методика, яка й визначила наступні завдання (етапи):

- сформулювати вибірку країн світу для вивчення норм державного управління у фармацевтичному законодавстві;
- обґрунтувати критерії класифікації принципів державного управління та регулювання фармацевтичної діяльності в зарубіжному законодавстві;
- визначити базові країни за вищезазначеними критеріями поділу чинників, що досліджуються;
- проаналізувати державницькі засади (органи управління галузю, їх функції та інші норми) у

фармацевтичному законодавстві базових країн.

Для статистичної достовірності та повноти відображення даних, що аналізуються, у вибірку для подальшого вивчення було включено фармацевтичне законодавство 28 країн світу і розподілено нами по трьох групах:

- усі "старі" країни ЄС (15), враховуючи взятий курс України на євроінтеграцію;
- основна частина "нових" країн ЄС (8 з 12), які вступили до нього в період 2004-2007 рр. (Угорщина, Литва, Польща, Словаччина, Словенія, Чехія, Болгарія та Румунія);
- розвинені країни інших континентів (5), що мають раціональні системи охорони здоров'я та фармації, солідарного та громадського медичного страхування (США, Канада, Австрія, Японія, Туреччина).

Нами були вивчені та проаналізовані законодавчі та нормативно-правові акти (НПА) у галузі фармації у вищевказаних зарубіжних країнах на предмет підходів та принципів щодо державного управління та регулювання

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

В.М.Хоменко — докторант кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету, канд. фармац. наук, декан фармацевтичного факультету Донецького медичного університету

фармацевтичної діяльності. Вивчення державницьких засад у фармацевтичному законодавстві країн світу, що увійшли до вибірки, свідчить про різноманітність як законодавчих актів, які регулюють фармацевтичну діяльність, так і про різні інституції щодо державного управління та їх функціональних повноважень [3-15]. Проте практично у всіх законодавчих документах вищезазначених країн визначена державна політика щодо виробництва та обігу ЛЗ. Результати аналізу 52 НПА дозволили нам виділити дві групи критеріїв стосовно класифікації фармацевтичних систем державного управління та регулювання, а саме:

I. За ступенем централізації функцій та повноважень органів державного управління в галузі:

- переважно централізовані принципи (Ц);
- змішаний підхід — дія обох видів принципів централізованих та децентралізованих (З);
- переважно децентралізовані принципи (Д).

II. За характером і рівнем впливу державного та суспільного регулювання фармацевтичної діяльності:

- жорсткого (Ж);
- помірною (П);
- ліберального характеру (Л).

Країни, що увійшли до вибірки (28), були розділені згідно з вищезазначеними критеріями на групи, де кожна країна оцінювалась одночасно за одним з трьох критеріїв по двох напрямках. Таким чином, кожна країна мала дві класифікаційні ознаки, що дало змогу провести типологічний аналіз вибірки та визначити базові країни світу для подальшого аналізу принципів державницьких засад у фармацевтичному законодавстві. У результаті були визначені наступні базові країни для змістовного аналізу державницьких засад згідно з запропонованими критеріями: Франція (Ц, Ж); Данія (З, П); Швейцарія (Ц, Л); Польща (Ц, Л). У таблиці наведена узагальнена характеристика державницьких засад у фарма-

цевтичному законодавстві базових країн ЄС.

Францію згідно з принциповими засадами в державному управлінні можна відносити до країн з переважно централізованим принципом управління, а також скоріше жорсткими вимогами до суб'єктів фармацевтичної діяльності стосовно норм їх державного регулювання. Після 1996 року, коли була проведена реформа Жюппе, спостерігався деякий перерозподіл повноважень між державою та страховими фондами, а також посилення ролі регіонів. Особливістю управління фармацією у Франції є розподіл повноважень між значною кількістю органів державного управління галузю, окрім загальновідомих Національних зборів та Міністерства охорони здоров'я, спеціальні галузеві органи управління: Агентство з контролю безпеки ЛЗ, Національне агентство з акредитації та оцінки в охороні здоров'я, Економічний комітет з ЛЗ.

Останнім часом пильна увага приділяється ліцензуванню оптових компаній, особливо імпортерів. У Франції право на продаж можна отримати після проходження трьох процедур у країнах-членах ЄС: централізована процедура в рамках Європейського агентства оцінки якості ліків (ЕМЕА); децентралізована процедура взаємного визнання, при необхідності отримання права на продаж у країнах ЄС (якщо вже отримано дозвіл в одній із країн-членів ЄС); національна процедура, право на продаж може бути видане ЕМЕА або Французьким агентством з контролю безпеки ЛЗ [13].

З 1994 р. у Франції між державою і Національним союзом фармацевтичного виробництва періодично укладаються "структурні угоди", які визначають загальні цілі та основні засади домовленостей. На цей час існують зобов'язання щодо обміну інформацією, здійснення періодичного аналізу витрат у сфері лікарського забезпечення, стимулювання раціонального використання ліків, у т.ч. вітчизняних аналогів. Держава повинна сприяти розвитку

інноваційної діяльності (вільні ціни), а фармацевтичні компанії повинні проводити постмаркетингові дослідження щодо використання окремих препаратів на практиці та оцінки їх ефективності [13].

У фармацевтичному законодавстві Франції діють, як правило, жорсткі норми щодо державного регулювання, наприклад, в аптечному законодавстві наведені обов'язкові обмеження до кількості аптек у залежності від чисельності населення та відстані між найближчими аптеками, а також вимоги до власника аптеки — він повинен бути фармацевтом та мати право на володіння тільки однією аптекою (таблиця).

Данія відноситься до країн, де вдало поєднуються принципи централізації та децентралізації в державному управлінні галузю, основна частина повноважень покладена на агентство з управління лікарським забезпеченням [12]. Перехід фармації на міжнародні стандарти тривав протягом 30 років. На території країни є діючими торгові ліцензії, сертифікати відповідності якості ЛЗ, результати інспектування із 27 країн ЄС, США, Японії. Для суб'єкта, який отримує ліцензію на фармацевтичну діяльність, вперше термін дії обмежений до 1 року, після чого проводиться інспектування відповідного виду діяльності і видається ліцензія на 5 наступних років. Протягом усього періоду дії ліцензії проводиться обов'язковий постліцензійний контроль.

У країні діють обмежувальні вимоги щодо права володіння: тільки фармацевт та тільки однією аптекою, тобто норма права "заборони на чужу професію".

Данія є прикладом помірною рівня регулювання; поєднання державних та суспільних його механізмів щодо фармацевтичної діяльності (таблиця). Асоціації фармацевтів та інші неурядові організації дають дозвіл на видачу ліцензії, придбання чи відкриття аптекних закладів, а також визначають потреби галузі у фахівцях, проводять їх атестацію, розробляють фармацевтичні стандарти тощо.

Характеристика державницьких засад у фармацевтичному законодавстві країн ЄС

Країни(базові) та органи держ. управління галуззю	Зміст принципових засад та повноважень органів державного управління галуззю
Франція (Ц, Ж) Національні збори, Міністерство охорони здоров'я. Агентство з контролю безпеки ЛЗ, Національне агентство з акредитації та оцінки в ОЗ, Економічний комітет з ЛЗ	<ul style="list-style-type: none"> — централізована система державного регулювання обігу ЛЗ; — ліцензії на реалізацію ЛЗ, які відповідають вимогам щодо якості, безпеки та ефективності, видає Європейське агентство з оцінки ЛЗ (централізована процедура); — кількість аптек регулюється залежно від чисельності населення та відстані між найближчими аптеками; — аптекою може володіти тільки кваліфікований фармацевт і до того ж не більше як однією
Данія (З, П) Агентство з управління лікарським забезпеченням	<ul style="list-style-type: none"> — директиви Європейського союзу у сфері обігу ЛЗ є обов'язковими на території країни; — агентство як орган ліцензування проводить інспекційні перевірки і видає ліцензії на п'ять років; — неурядові організації (Асоціації фармацевтів, Профспілки аптекарів) дають дозвіл на видачу ліцензії, відкриття філіалів чи придбання аптек, визначають потреби галузі у фахівцях та ін.; — протягом усього періоду дії ліцензії проводиться обов'язковий постліцензійний контроль; — всі аптеки готових ЛЗ є приватними, аптеки з правом виготовлення ЛЗ належать муніципалітетам і відповідають стандартам GMP
Швейцарія (Д, Л) Міжкантональне управління з контролю в охороні здоров'я, Федеральне управління соціального страхування, "Санфар"-асоціація	<ul style="list-style-type: none"> — Міжкантональне управління з контролю у сфері медицини є відповідальним за реєстрацію ЛЗ; — фармацевтична продукція поділяється на три визначені законом категорії: ЛЗ, які можуть реалізовуватися тільки в спеціалізованих аптеках; — ЛЗ, які можуть реалізовуватися в будь-якій аптеці; ЛЗ, які можна придбати в будь-якому торговельному закладі немедичного профілю; — Федеральне управління соціального страхування представляє перелік лікарських препаратів, які оплачуються коштами системи страхування здоров'я, при цьому встановлюються граничні ціни на дані ЛЗ; — ціноутворення регулюється відповідно до цінового кодексу "Санфар"; — фармацевти та лікарі формують диференційну націнку від продажу ЛЗ в залежності від роздрібною ціни (чим вища ціна, тим нижча торгова націнка)
Польща (Ц, Л) Міністерство охорони здоров'я, Національний фонд охорони здоров'я	<ul style="list-style-type: none"> — діяльність фармацевтичної галузі регулюється Законами про фармацевтику, про реєстрацію ЛЗ, про ціни; — у процесі реєстрації та реалізації ЛЗ найбільш важливими є їх безпека, якість та ефективність; — на основі Закону про фармацевтику у країні організована система контролю безпеки фармакотерапії; — аптеки в країні розділені на три категорії: аптеки загального доступу (80%), аптеки при клініках (15%), інші місця роздрібною торгівлі (5%); — право відкрити аптеку має будь-який підприємець; — ціни на ЛЗ в різних аптеках диференційовані; — двічі на рік МОЗ видає перелік ЛЗ, вартість яких підлягає компенсації і ціни на які регулюються державою

Швейцарія є унікальним прикладом розвитку децентралізованого принципу управління фармацевтичною галуззю. Фармацевтичне законодавство представляє собою складну систему кантональних (регіональних), міжкантональних та федеральних нормативно-правових актів, принципи яких важко інколи поєднати через явні протиріччя [5]. Наприклад, у кантонах відсутня єдина позиція щодо права лікарів займатись реалізацією ЛЗ безпосередньо в амбулаторіях та стаціонарах. Державне управління галуззю згідно з повноваженнями покладено на Міжкантональне управління з контролю в охороні здоров'я, а

також асоціацію "Санфар", що є представником інтересів виробників і оптових фірм, реалізує механізми суспільного регулювання, до яких відносяться, наприклад, норми цінового кодексу. Замість Міжкантонального управління планується створення фармацевтичної інституції, яка буде функціонувати як самостійна федеральна організація при збереженні основних повноважень кантонів. Метою нової інституції у галузі є розмежування відповідності та повноважень між федеральним та кантональним рівнями.

Польща відноситься до нових країн ЄС з централізованою та ліберальною системою державно-

го управління фармацевтичною галуззю, досвід якої є дуже корисним для фармації України.

У 2001 р. було ухвалено основи фармацевтичного законодавства (Закони Польщі про фармацевтику, реєстрацію ЛЗ та виробів медичного призначення, ціни) з принципами міжнародного права з урахуванням рекомендацій ЄС в області виробництва, маркетингу, реклами та реалізації ЛЗ, контролю їх якості та системи фармацевтичного нагляду [11].

У 2002 р. набрав чинності Закон Польщі "Про лікарські засоби, який максимально адаптований до вимог фармацевтичного законодавства країн-членів ЄС; ра-

зом з цим він чітко регламентує: принципи та механізми обігу ЛЗ залежно від безпеки, якості та ефективності їх використання; умови виробництва ЛЗ; вимоги до гуртових фірм, аптек та місць позааптечної реалізації ліків; права та обов'язки фармацевтичної інспекції; вимоги до реклами ЛЗ. Закон має суттєві відмінності від українського законодавства. Наприклад, гуртова фірма, що здійснює оптову реалізацію, не може мати аптеку (розділ 6). Слід погодитись з даною нормою, спрямованою на захист суб'єктів фармацевтичного ринку від недобросовісної конкуренції. Цікавою є норма розділу "Аптека": фармацевт (магістр фармації) — польський громадянин може одержати тільки одну ліцензію на відкриття однієї аптеки. Очевидно, ця норма спрямована проти монополії та розвитку аптечного бізнесу. Разом з цим згідно з польським законодавством право відкрити аптеку має будь-який підприємець. У цьому ж розділі сказано, що існування структурних підрозділів аптеки, аптечних пунктів, аптечних кіосків не передбачено. У структурних підрозділах аптеки важко дотримуватись правил GMP, і на сьогоднішній день питання про скасування аптечних кіосків є актуальним і для України.

Слід зазначити, що видача ліцензії на відкриття аптеки, її заміна, внесення змін або анулювання проводяться Воєводським (регіональним, обласним) фармацевтичним інспектором. Такий перерозподіл повноважень між центральним та регіональними органами виконавчої влади значно спрощує процедуру ліцензування, що дає можливість більш ефективно на місцях контролювати

додержання всіх вимог діючого законодавства суб'єктами господарювання.

Починаючи з 2004 р., обов'язковим є дотримання тимчасових норм дії виняткового права (за стандартами ЄС це 10 років плюс 1 рік, беручи до уваги використання технологій особливої значення).

Безпека, якість та ефективність — три основні критерії, які є обов'язковими в процесі реєстрації і реалізації ЛЗ та виробів медичного призначення. У зв'язку зі вступом в ЄС була проведена перереєстрація ЛЗ у відповідності з міжнародними та європейськими вимогами щодо зазначених критеріїв, а також стандартами GMP та GSP. На додаток, згідно з Законом про фармацевтику в Польщі організована система контролю безпеки схем фармакотерапії.

Фармацевтичний ринок Польщі входить до 20 найбільших у світі, він складає близько 5 млрд євро в роздрібних цінах, співвідношення вітчизняних та імпортованих ЛЗ за обсягами реалізації — 67:33%, за доходами зворотна ситуація — 36,5:63,5%, що свідчить про досить високі ціни на імпорт, навіть по відношенню до інших країн ЄС. Фармацевтичний ринок Польщі поділений на три сегменти: за питомою вагою товарообігу аптеки загального доступу (80%), аптеки у клініках (15%), інші місця роздрібною реалізації (5%).

У Польщі, як і в Україні, існує гостра проблема виробничих аптек на відміну від країн ЄС, де всі або більшість аптек виготовляють екстемпоральні ліки (окрім Португалії). Згідно з нормами нового фармацевтичного права усі польські аптеки повинні виготовляти ліки за рецептами вже з

грудня цього року. Виробничі аптеки повинні мати, як мінімум, 100 м² та відповідну матеріальну технічну базу. Щонайменше 25% аптек не готові до цього, тому введення даної норми призведе не тільки до закриття тисяч аптек, а, головне, може призвести до погіршення доступності фармацевтичної допомоги, особливо незахищених верств населення. Вказана проблема потребує спільного державного та суспільного регулювання, перш за все, з урахуванням національних інтересів щодо фармацевтичного забезпечення населення.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження державницьких засад у фармацевтичному законодавстві 28 країн світу дозволило виділити дві групи критеріїв класифікації фармацевтичних систем державного управління, а саме за ступенем централізації функцій та повноважень органів державної влади в галузі, а також за характером та рівнем впливу державного та суспільного регулювання фармацевтичної діяльності.

2. Запропонована класифікація дозволила визначити базові країни (Франція, Данія, Швейцарія, Польща) для змістовного аналізу державницьких засад у фармацевтичному законодавстві країн світу.

3. На основі поглибленого аналізу фармацевтичного законодавства базових країн встановлено, що ефективність національних систем державного управління галуззю вимагає обґрунтованого поєднання принципів централізму та децентралізму, а також раціонального впливу державного та суспільного регулювання фармацевтичної діяльності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П., Мокрянин С.М., Терещук С.І., Мірошникова І.О. // *Фармац. журн.* — 2007. — №1. — С. 3-8.
2. Григорян С.Л. // *Росс. аптеки.* — 2004. — №11. — С. 4-6.
3. Bentes M., Dias C.M., Sakellarides C., Bankauskaite V. *Health care systems in transition: Portugal. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — Vol. 6, №1. — 110 p.*

4. Gaal P. *Health care systems in transition: Hungary.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — Vol. 6, №4. — 152 p.
5. *Health Care Systems in Transition. Switzerland.* — European Observatory on Health Care Systems, 2000. — P. 82.
6. Healy J., Sharman E., Lokuge B. // *Health Systems in Transition.* — 2006. — Vol. 8, №1. — P. 158.
7. Hlavacka S., Wagner R., Riesberg A. *Health care systems in transition: Slovakia.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — Vol. 6, №10. — 118 p.
8. Hofmarcher M.M., Rack H.M. *Health Systems in Transition: Austria.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2006. — 15 p.
9. Johnsen J.R. *Health Systems in Transition: Norway.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2006. — Vol. 8, №1. — 167 p.
10. Kerr E. *Health Systems in Transition: Belgium.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2000. — 85 p.
11. Kuszewski K., Gericke C. *Health Systems in Transition: Poland.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2005. — Vol. 7, №5. — 106 p.
12. Mossialos E., Monique M., Walley T. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality.* — McGraw-Hill Education, McGraw-Hill House, 2004. — 368 p.
13. Sandier S., Paris V., Polton D. *Health care systems in transition: France.* — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — Vol. 6, №2. — 145 p.
14. Savas B. *Health care systems in transition: Turkey.* — Copenhagen, European Observatory on Health Care Systems, 2002. — Vol. 4, №4. — 108 p.
15. Stoimenova A., Petrova G. // *Фармація.* — 2005. — Т. LII, кн. 1-2. — С. 181-186.

Адреса для листування: 61000, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-70.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.06.2007 р.

Доклінічні дослідження

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

ВІКТОРОВ О.П.

д. м. н., професор

ГРОМОВ Л.О.

д. м. н., професор

ДРОГОВОЗ С.М.

д. м. н., професор

ЗУПАНЕЦЬ І.А.

д. м. н., професор

ПОПОВ С. Б.

д. м. н., професор

СТЕФАНОВ О.В.

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

ЯКОВЛЄВА Л.В.

д. ф. н., професор



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ АНТИСКЛЕРОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕЛГАЦИНУ

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: атеросклероз; радикальні форми кисню; елаготаніни; антирадикальна активність; антисклеротична активність

Наведені результати експериментального вивчення антирадикальних властивостей та дослідження їхнього взаємозв'язку з антисклеротичною активністю елгацину — оригінального вітчизняного препарату, діюча субстанція якого представлена сумою елаготанінів із кількісним переважанням елагової кислоти. У модельних системах in vitro встановлена наявність у елгацину здатності до інактивації радикалу супероксиду, яка виявляється у широкому діапазоні концентрацій, носить дозозалежний характер і перевищує за вираженістю аналогічний ефект кверцетину. У досліджах з відтворенням експериментального атеросклерозу у кролів показано, що застосування оригінального елаготаніновмісного препарату стримує прогресування аномальної ліпопероксидації і порушень ліпідного обміну. На підставі зіставлення результатів проведених досліджень підсумовано, що одним із механізмів реалізації антисклеротичної активності елгацину є гальмівний вплив препарату на ініціативні ланки ПОЛ через інактивацію аніона супероксиду, а також завдяки протекції первинної ланки фізіологічної антиоксидантної системи.

Одним з пускових механізмів у ланцюгу патологічних перетворень при атеросклеротичному ушкодженні судин є порушення процесів поза- і внутрішньоклітинної утилізації кисню з утворенням його активних радикальних форм (АФК) [4, 7]. Серед джерел АФК чільна роль належить “нейтрофільному вибуху”, який забезпечує альтернативний шлях (“сквенджер”-рецепторного ендочитозу) вилучення надлишку ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) при блокаді останніми апоВ-100-рецепторів. В умовах надмірної генерації первинних радикальних форм кисню, зокрема аніона супероксиду (СОА), утворюється пероксинітрид (продукт взаємодії СОА і NO-радикалу), який виявляє виразну цитотоксичну дію і вважається провідним фактором ендотеліаль-

ної дисфункції. На тлі зменшення вмісту NO посилюється взаємодія моноцитів і тромбоцитів з ендотеліальними клітинами, прискорюється окисна модифікація ЛПНЩ [5]. Додатковим джерелом АФК при атерогенезі є ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти, продукти перетворення якого (лейкотрієни) забезпечують активацію і міграцію поліморфноядерних лейкоцитів через ендотеліальну мембрану [4]. Обговорюється також значення позаклітинного залізовмісного білка трансферину в утворенні СОА, індукції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у складі ЛПНЩ і апоптозу ендотеліальних клітин [5, 10].

Виключна роль у забезпеченні антирадикального (антиоксидантного) захисту судинної стінки і транспортних ліпопротеїнів від ано-

мального переокиснення належить рослинним поліфенольним сполукам. Доведена їх участь у функціонуванні фізіологічної антиоксидантної системи (АОС), накопичений позитивний досвід застосування як антисклеротичних лікарських засобів [6, 8, 11].

Наведене стало теоретичним обґрунтуванням експериментального вивчення антирадикальних властивостей та їхнього взаємозв'язку з антисклеротичною активністю елгацину — оригінального вітчизняного препарату, створеного на основі суми елаготанінів суплідь вільхи клейкої і сірої (*Alnus glutinosa* L. і *Alnus cinerea* L. (Betulaceae)).

Матеріали та методи

Наявність у механізмі дії елгацину антирадикальних властивостей вивчали in vitro у модельних системах генерації СОА у реакції аутоокиснення адреналіну на адренохром [1] і при специфічному окисненні гіпоксантину фермен-

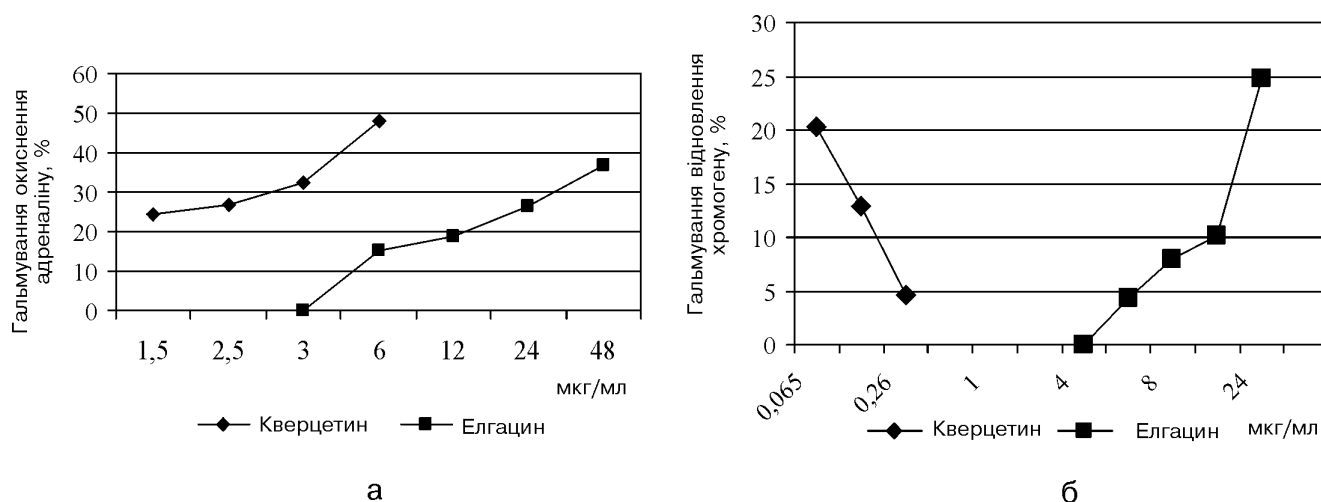


Рис. Антирадикальна активність елгацину:
 а) у модельній системі окиснення адреналіну;
 б) у модельній системі окиснення гіпоксантину.

том ксантиноксидазою [1]. Анти-склеротична активність елгацину досліджена згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ України [3] на моделі експериментального атеросклерозу у кролів у порівнянні з флавоноїдним препаратом кверцетином, антиоксидант-

на активність якого доведена численними дослідженнями [2, 8].

Результати та їх обговорення

Вивчення антирадикальної активності елгацину в обраних модельних системах підтвердило

наявність у препараті здатності до інактивації супероксиданіон-радикалу (рис.). Супероксиддисмутазний ефект елгацину виявлявся у діапазоні концентрацій від 3 до 48 мкг/мл, відзначаючись залежністю “доза-ефект”. В умовах аналогічних дослідів ан-

Таблиця

Вплив елгацину і кверцетину на показники ПОЛ і ліпідного спектра крові кролів при експериментальному атеросклерозі (n=24)

Показник	Вихідні дані	Дослідні групи тварин (через 3 місяці)			
		інтактний контроль	контрольна патологія	патологія+елгацин, 1 мг/кг	патологія+кверцетин, 5 мг/кг
ЗЛ, г/л	2,93±0,45	3,03±0,36	6,12±0,39*	4,05±0,41**	4,19±0,47**
ЗХ, ммоль/л	0,62±0,06	0,71±0,09	4,69±0,57*	2,80±0,44***	3,36±0,53*
ЕХ, ммоль/л	0,41±0,04	0,47±0,09	3,43±0,43*	1,90±0,35***	2,36±0,46*
ТАГ, ммоль/л	0,86±0,04	0,78±0,08	3,84±0,46*	1,95±0,37***	2,52±0,26***
ФЛ, ммоль/л	1,67±0,11	1,75±0,11	3,56±0,27*	2,11±0,16**	1,89±0,19**
ЛПНЩ, ммоль/л	0,30±0,04	0,34±0,04	2,33±0,24*	1,24±0,17***	1,51±0,23***
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,21±0,02	0,20±0,02	0,98±0,19*	0,70±0,14	0,75±0,11
ДК, мкмоль/л	0,030±0,005	0,034±0,006	0,086±0,007*	0,062±0,006***	0,070±0,004*
АГП, ΔD ₂₃₃ /мл	0,51±0,11	0,56±0,11	1,44±0,19*	0,78±0,12**	0,90±0,13**
МДА, мкмоль/л	0,56±0,08	0,56±0,07	1,11±0,09*	0,76±0,05**	0,81±0,04***
ВГ, мг%	24,0±1,2	26,4±2,5	14,3±1,8*	29,4±4,3**	32,7±3,5**
СОД, ум.од.	0,84±0,11	0,81±0,06	0,34±0,10*	0,74±0,12**	0,68±0,14**

Примітки:

- 1) * — розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$);
- 3) n=6 — кількість тварин у кожній групі.

тирадикальна дія препарату порівняння носила характер нестабільної тенденції і виявлялась лише в низьких концентраціях (від 0,065 до 4 мкг/мл). Отримані нами результати дозволяють оцінити антирадикальні потенції елаготаніновмісного препарату як більш виразні порівняно з флавоноїдом кверцетином. Наведене узгоджується з відомими даними літератури, які пояснюють посилення "сквенджерної" активності танінів відносно флавоноїдів низкою розбіжностей у хімічній будові: загальним збільшенням кількості ОН-груп у складі галолільних залишків, зокрема кількістю о-гідроксильних угруповань і/або наявністю гексагідроксицифеноїльних залишків. Останні складають основу молекули елагової кислоти, вміст якої у складі елгацину є переважаючим [6, 9, 11].

Зважаючи на значення антирадикального захисту як первинної ланки в запобіганні атеросклеротичних порушень представляла інтерес оцінка ймовірності реалізації визначених властивостей елгацину при моделюванні експериментального атеросклерозу, відтвореного у кролів тривалим (3 місяці) утриманням на холестериновій дієті [3]. Протягом усього експерименту тварини отримували досліджувані препарати в умовно терапевтичних дозах (елгацин — 1 мг/кг, кверце-

тин — 5 мг/кг). Антисклеротичну активність оцінювали за біохімічними показниками, які віддзеркалюють картину ліпідного обміну, а також інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Нами встановлено, що лікувально-профілактичне введення елгацину з більшою ефективністю, ніж застосування кверцетину перешкоджало розвитку патологічних змін, зумовлених гіперактивністю ПОЛ. У кролів, яких лікували елгацином, з вірогідною розбіжністю від значень тварин з групи контрольної патології зменшувалось накопичення проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК), ацилгідроперекисів (АГП) і малонового діальдегіду (МДА); до того ж значення рівня МДА виразно зростало до інтактного показника. Під впливом елгацину відзначалась позитивна динаміка з боку показників вмісту відновленого глутатіону (ВГ) і активності супероксиддисмутази (СОД) — тих ланок ендогенної АОС, які запобігають першій ланці знешкодження супероксидного аніона (табл.).

Пригнічення аномального ПОЛ як одного з патогенетичних механізмів атеросклерозу сприяло регресії порушень ліпідного обміну в цілому. У сироватці крові кролів під впливом як елгацину, так і кверцетину з вірогідною розбіжністю від нелікованих тварин змен-

шувався вміст загальних ліпідів (ЗЛ), фосфоліпідів (ФЛ) і триацилгліцеринів (ТАГ). У групі тварин, які отримували елгацин, більш динамічно, ніж при застосуванні кверцетину падав рівень гіперхолестеринемії. Привертає увагу той факт, що в крові лікованих кролів на тлі виразної (хоча і невірогідної) тенденції до зменшення вмісту атерогенної фракції ліпопротеїнів (ЛПНЩ) зберігалась підвищена концентрація холестерину у складі ЛПВЩ. Останнє, за даними літератури, є наочним свідченням дієспроможності антиатерогенних механізмів за умови прийнятого лікування [4].

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи отримані результати, можна підсумувати, що в умовах експериментального атеросклерозу за сумою обраних показників терапевтична ефективність елгацину перевищує таку у препарату порівняння кверцетину. Вираженість антисклеротичної дії елгацину визначається симбатною залежністю від потужності антирадикального/антиоксидантного ефекту. Таким чином, гіполіпідемічна активність елаготаніновмісного препарату зумовлюється гальмуванням патологічної ліпопероксидації на стадії ініціювання через інактивізацію СОА, а також завдяки протекції первинної ланки фізіологічної АОС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.Пб.: ИКФ "Фоллиант", 2000. — 104 с.
2. Белик Г.В. //Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, №1. — С. 4-7.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМНУ О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — С.Пб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Х.: Торсинг, 2000. — 432 с.
6. Ferguson L.R. //Mutation Res. — 2001. — №475. — P. 89-111.
7. Gamaley I.A., Klyubin I.V. //Inter. Rev. Cytol. — 1999. — Vol. 188. — P. 203-255.

8. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. et al. // *Med. Hypotheses*. — 1999. — Vol. 52, №5. — P.479-481.
9. Kuei-Long L., Mei-Chin Y. // *J. Agr. and Food Chem.* — 2000. — Vol. 48, №6. — P. 2266-2270.
10. Maxwell S.R.J., Lip G.Y.H. // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 44, №4. — P. 307-317.
11. Yoshida T., Hatano T., Ito H. // *Biofactors*. — 2000. — Vol. 13, №1-4. — P. 121-125.

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

Надійшла до редакції 11.07.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Бісептол”** (табл. 400 мг/80 мг), виробництва “Pofa Rabianice Pharm. Works”, Польща

У хворої С. (51 рік) на гострий бронхіт після прийому 1 таблетки бісептолу розвинувся набряк Квінке. Бісептол відмінили. Для лікування побічної реакції призначили дексаметазон, глюконат кальцію, супрастин, кетотифен. Після вжитих заходів зазначені явища поступово зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Корвітол 50”** (табл. по 50 мг) виробництва “Berlin-Chemie AG (Menarini Group)”, Німеччина

Хворому М. (68 років) на ІХС: стабільну стенокардію, ФК ІІІ, дифузний кардіосклероз, СН ІІ А для лікування стенокардії та серцевої недостатності був призначений корвітол 50 (перорально по 50 мг 2 рази на добу). Через шість днів від початку прийому у пацієнта з'явилися біль у шлунку, нудота, блювання, відчуття оніміння шкіри, парестезії. Разом з корвітолом приймав нітросорбід, предуктал, аевіт, аспекард, тіотриазолін, мілдронат. Після відміни підозрюваного препарату зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Чернівецького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ “ГЕКСАФЕНОКСИД” НА ОСНОВІ ФЕНОЛВМІСНИХ АНТИСЕПТИКІВ

І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, О.А.Шакун

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: антисептики; локалізована інфекція; опікова хвороба

Проведене дослідження хіміотерапевтичної активності комплексної антисептичної мазі “Гексафеноксид” на моделях локалізованої гнійної інфекції та опікової хвороби. За результатами експериментів встановлено, що запропонована мазь виявляє задовільні лікувально-профілактичні властивості у відношенні гнійно-запальних, гнійно-некротичних та опікових захворювань шкіри. Мазь “Гексафеноксид” сприяла ефективному скороченню термінів загоєння гнійно-запальних та опікових ран на 4-5 діб. Отримані результати дозволяють прогнозувати перспективність подальших поглиблених досліджень з обґрунтуванням перспективності використання мазі “Гексафеноксид” для лікування гнійно-запальних захворювань та опікових ран.

Ще за часів П.Ерліха прогнотовану клінічну ефективність антиінфекційних засобів визначають показники “хіміотерапевтичного індексу”, які у числовому визначенні характеризують співвідношення між максимально нешкідливою і мінімально достатньою дозами лікарського засобу. У відповідності з цим рекомендовану Національним центром фармакологічних досліджень МОЗ України регламентовану структуру доклінічних випробувань сукупно визначають експериментально доведені висновки щодо притаманних препарату біофармацевтичних, фармакологічних і лікувально-профілактичних властивостей.

Поширене, часом не виправдане, застосування антибіотиків у лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань привело з часом до формування у збудників моно-, полі- та мультирезистентності до лікарських препаратів [5, 14, 17, 16]. Одним з напрямків у вирішенні проблеми антибіотикорезистентності визнано впровадження в клінічну ме-

дицину нових поколінь антимікробних засобів, що за своїми специфічними ознаками мають принципові відмінності від традиційних антибіотиків щодо антисептичних механізмів дії на мікробну клітину [1, 2, 12].

Серед таких препаратів як маркерів привертають увагу гексаметилентетрамін та фенілсаліцилат, антисептичні властивості яких пов'язані з утворенням формальдегіду відповідно у кислому або лужному середовищі [6, 13]. З мікробіологічної точки зору така особливість вигідно виділяє ці препарати з номенклатури існуючих антисептичних засобів. Теоретично можна припустити, що у відношенні фізіологічних властивостей відповідних мікроорганізмів гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат виступають як антимікробні препарати з депонованими антисептичними характеристиками, які реалізуються з врахуванням полярно значущих розбіжностей у показниках рН середовища.

Відомо, що ріст і розмноження збудників бактеріального походження супроводжуються пропор-

ційним закисленням оточуючого середовища завдяки виділенню відповідних екзоферментів і розщепленню поживного субстрату до метаболітів з відповідними рН-характеристиками. У зв'язку з цим припустимо, що дозований до показників мікробного закислення поживного середовища гексаметилентетрамін повинен пропорційно відокремлювати адекватну частку формальдегіду, за антисептичним потенціалом достатню для знешкодження відповідної кількості мікробної маси.

Одночасно з точки зору клінічної фармакології необхідно враховувати, що в патогенезі запалення закономірно спостерігаються зміни у кислотно-лужному балансі вмісту осередків запалення, в тому числі в умовах альтерації — у лужний бік. Природно, що при сукупності таких фармацевтичних та клінічних показників гексаметилентетрамін, орієнтований в реалізації антимікробного потенціалу на наявність та ступінь мікробної контамінації, виявляється нездатним до продукції формальдегіду на протилежність фенілсаліцилату, антимікробна активність якого виявляється саме у лужному середовищі.

Таблиця

Лікувально-профілактичні властивості мазі “Гексафеноксид” при локалізованій гнійній інфекції, відтвореній у білих мишей підшкірним зараженням

Збудник	Група мишей	Кількість у групі	Загибло	Вижило	Відсутність ураження	Абсцес без некрозу	Абсцес з некрозом	Термін репарації (діб)
S. aureus	лікована	10	0	10	3	5	2	3-4
	контрольна	10	2	8	0	2	6	9-11
Ps. aeruginosa	лікована	10	0	10	2	5	3	4-5
	контрольна	10	3	7	0	2	5	12-14
S. aureus + Ps. aeruginosa	лікована	10	2	8	0	5	3	10-12
	контрольна	10	0	4	0	0	4	16-18

За побутовою і професійною поширеністю, обтяженістю клініко-патогенетичного перебігу значущим показником летальності опіків, особливо III-IV ступенів, належить питома вага у визначенні загальної номенклатури клінічної травматології.

Однак у перебігу первинного асептичного етіопатогенезу опіки зазвичай інфекційно ускладнюються за рахунок активації резидентної аеробної та анаеробної мікрофлори або/та екзогенного інфікування [7-11]. У результаті виникає опікова хвороба. У зв'язку з цим клінічно визнану стратегію хіміотерапії опіків паритетно визначають препарати патогенетичного, симптоматичного та антиінфекційного призначення.

Метою дослідження було мікробіологічне обґрунтування доцільності комплексного використання “проліків” гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату за антисептичними ознаками для лікування гнійно-запальних та опікових хвороб.

Матеріали та методи

Дослідження лікувальної дії мазі “Гексафеноксид” проведено з дозволу комісії з біоетики НФаУ в умовах *in vivo* на моделі гнійної рани, яку викликали сумішшю високовірulentних референс-штамів грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а саме — золотистим стафілококом та синьогнійною паличкою у дозах, що на скринінговому рівні при підшкірному або внутрішньом'язовому зараженні закономірно обумовлюють розвиток осередку на-

гноєння через 24-48 годин після зараження. За об'ємом доза інфекту, використана для підшкірного зараження, становила 0,3-0,5 мл змивів добових агарових культур. Перед інфікуванням мікробну суспензію стандартизували за оптичним стандартом мутності на 10 ОД, виходячи з навантаження 1 млрд мікробних клітин на 1 мл як для стафілокока, так і для палички синьо-зеленого гною.

У дослідах використані білі миші середньою масою 14-16 г. Лікувально-профілактичні властивості мазі “Гексафеноксид” досліджені у погрупному використанні на кожен інфекційну модель 20 білих мишей, відповідно поділені по 10 тварин на дослідну і контрольну підгрупи. Досліджувану мазь наносили на уражену ділянку щодня один-два рази на добу [3, 15].

Опікову травму у щурів відтворювали за нормативами біоетики з використанням тіопенталового наркозу. Асептичну термічну травму індукували завдяки застосуванню “опікової п'яти” [4]. Опіки відтворювали на депільованих осередках зовнішньочеревної поверхні шкіри тварин. У роботі використано 30 щурів середньою масою 180-200 г, рівноцінно поділених на контрольну (неліковану) і дослідну (ліковану) групи.

Результати та їх обговорення

На моделі локалізованої стафілококової інфекції встановлено, що в умовах відсутності лікування у білих мишей контрольної

підгрупи ефект підшкірного зараження супроводжувався 100 % виникненням локалізованих осередків гнійно-некротичного ураження. При цьому підтверджена злоякісність перебігу осередку гнійно-некротичного ураження. Так, у 20% тварин простежено септикопемічне ускладнення локалізованої інфекції з летальним перебігом, у 60% — формування абсцесів з некрозом та у 20% — абсцесів без некротичної еволюції. Терміни спонтанного зворотного розвитку осередків ураження у тварин контрольної групи з формуванням рубця становили 9-11 діб.

У дослідній групі тварин з модельованою стафілококовою інфекцією лікування здійснено шляхом одноразового щодобового нанесення мазі “Гексафеноксид” на відповідні осередки депільованої шкіри. У порівнянні з нелікованим контролем доведено, що по схемне застосування досліджуваної антисептичної мазі забезпечує значущий лікувально-профілактичний ефект. У підтвердження зазначеному слід наголосити на відсутності у лікованих тварин септикопемічних ускладнень з летальним перебігом, у 30% — прояви розвитку осередків запалення та у 50% — попередження некротичної еволюції з боку сформованих абсцесів з безрубцевим видужанням через 3-4 доби після здійсненого зараження (табл.).

За змістом аналогічні результати отримані при моделюванні локалізованої синьогнійної інфекції у білих мишей. У нелікованих тварин контрольної підгрупи під-

шкірне зараження знайшло клініко-морфологічне відображення у 100%-му виникненні первинних осередків запалення з подальшою переважною некротичною еволюцією (50%), 30% загинув тварин від септикопемічних ускладнень і спонтанною рубцевою репарацією у термін 12-14 діб після підшкірного зараження.

Одночасно профілактична здатність досліджуваної мазі підтверджена недопущенням у 20% лікованих тварин післяінфекційного виникнення осередків запалення, а лікувальна — обмеженням некротичної еволюції з боку сформованих абсцесів у 50% тварин та безрубцевим видужанням у термін 4-5 діб після здійсненого підшкірного зараження (табл.).

При моделюванні локалізованої гнійної інфекції у білих мишей з застосуванням для підшкірного зараження піогенноздатних доз змішаної культури золотистого стафілокока і синьогнійної палички отримані наступні результати. Перш за все слід зазначити, що у порівнянні з моноінфекціями застосування для відтворення локалізованої гнійної інфекції змішаної культури з представників грам-позитивних і грамнегативних піогенних тест-мікробів забезпечувало обтяжений перебіг захворювання як у контрольній, так і у опікуваної групи тварин.

У контролі простежена 60% загибель тварин від септикопемічних ускладнень, закономірне некротичне ускладнення абсцесів, що утворилися у чотирьох живих білих мишей, що залишилися, та їх рубцеве загоєння у термін 16-18 діб.

Лікувально-профілактична здатність досліджуваної мазі у зазначених умовах підшкірного зараження обмежилась лише 20% тварин, які загинули від септикопемічних ускладнень, обмеженням некротичної еволюції сформованих абсцесів у 50% тварин і загоєнням відтвореної локалізованої інфекції у термін 10-12 діб після зараження (табл.).

Таким чином, за результатами проведених досліджень доведено, що на рівні доклінічного моделю-

вання локалізованої гнійної інфекції розроблена антисептична мазь "Гексафеноксид" виявляє задовільні лікувально-профілактичні властивості. При аналізі отриманих результатів доцільно враховувати, що для експериментального моделювання локалізованої гнійної інфекції використані значно вищі дози збудників, які етіологічно обумовлюють у клініці відтворення гнійно-запальних захворювань шкіри.

При відтворенні опікової хвороби у тварин з контрольної групи встановлено, що внаслідок здійснення асептичної опікової травми у щурів у контактній зоні формувався локалізований опік з показниками II-III ступеня відповідного ураження шкіри. Його клінічний перебіг характеризувало слідове виникнення інтенсивної гіперемії з набряком підлеглого осередку підшкірної клітковини з формуванням міхура, що вміщує серозний ексудат. Після руйнації стінки міхура, що відбувалось у термін 24-27 годин, відкривалась ерозія підшкірної клітковини, у перифокальній зоні якої простежувався обмежений за розмірами набряк.

Надалі, у період 2-3 доби відтворення осередків опіку у щурів контрольної і дослідної груп осередки ураження відповідно інфікували зрощувальним методом за всіма добових агарових культур золотистого стафілокока, синьогнійної палички та їх змішаним паритетним складом у піогенно значущому навантаженні мікробними тілами.

Узагальнюючим клінічним спостереженням за розвитком опікової хвороби у контрольній групі травмованих щурів встановлено наступне. Внаслідок відповідно здійсненого інфікування у обтяженні клініко-патогенетичного перебігу асептичної опікової травми простежений прогресуючий ефект піогенуотворення. У його розвитку зареєстровано закономірне обтяження асептичної рани інфекційним ураженням, що принципово не залежало від збудника, використаного для експериментального моделювання локалізованої опікової хвороби. Встанов-

лено, що внаслідок здійсненого інфікування в осередку первинної асептичної травми закономірно спостерігалось виникнення і прогресуюче накопичення гнійного вмісту, що не відокремлювався або частково, уповільнено відокремлювався з зони травматичного ураження. При цьому у первинній травматичній рані на осередках очищення від гнійного вмісту простежувалась відсутність або мінімізовані прояви показників розвитку мікрогранулятив репарації, зміна первинного рожево-червоного кольору ерозивної поверхні осередку опікової травми на блідо-сірий, прогресуючий розвиток у перифокальній зоні набряку у підшкірній клітковині з еволюцією у гнійно-некротичне ураження з формуванням абсцесів вторинного походження. Одночасно у притаманному клініко-патогенетичному перебігу локалізованої опікової хвороби простежені випадки системних ускладнень у вигляді розвитку септикопемій з закономірним летальним виходом.

У дослідній групі щурів лікування антисептичною маззю "Гексафеноксид" здійснено шляхом двократного щодобового змазування осередку інфікованої опікової травми, починаючи з другої доби після зараження.

За результатами проведеного посхемного лікування встановлено, що внаслідок уже початкового 4-кратного застосування мазі протягом 2 діб закономірно простежувався терапевтичний ефект, реєстрований за клінічними і мікробіологічними ознаками. На клінічному рівні останнє підтверджено ефективним очищенням опікової поверхні від гнійно-некротичного вмісту, розвитком множинних острівків мікрогранулятив репарації, набуттям осередком ерозії рожево-червоного кольору, формуванням у перифокальній зоні осередку ураження демаркаційного грануляційного валу. Одночасно при мікробіологічному дослідженні невиразного за кількісним вмістом серозного ексудату доведено відновлення асептичного стану поверхні опі-

кової рани. Отже, проведене місцеве лікування забезпечило перехід опікової хвороби у асептичну опікову травму. Слід зазначити, що простежені деконтамінаційні ефекти не залежали від використаного збудника і на рівні досягнення стерилізації рани стосувались як стафілокока, синьогнійної палички, так і їх змішаної культури.

В умовах подальшого посхемного застосування досліджуваної мазі зворотні репаративні процеси у рані завершувались загоєнням опіку на тлі прогресуючого виповнення осередку ураження сполучною тканиною з формуванням рубця у термін 4-5 діб від початку лікування.

Таким чином, на основі порівняльного співставлення показників перебігу локалізованої опікової хвороби в групах контрольних і дослідних тварин правомірно стверджувати, що антисептична мазь "Гексафеноксид" має виражені хіміотерапевтичні властивості лікувально-профілактичного змісту. На користь цього висновку свідчила відсутність у групах лікованих тварин локалізованих і генералізованих септикопіємічних ускладнень, попередження летального перебігу, ефективне рубцювання рани у термін 4-5-добового лікування.

ВИСНОВКИ

1. За антисептичними властивостями мазь "Гексафеноксид" від-

носиться до препаратів з депонованою мікробіцидною дією, рівень якої залежить від показників рН середовища.

2. Антисептична мазь "Гексафеноксид" чинить виражений антимікробний ефект при лікуванні експериментальної локалізованої інфекції.

3. Запропонована мазь виявляє виражену хіміотерапевтичну активність при лікуванні опікової хвороби.

4. На основі отриманих даних правомірно дійти висновку про те, що розроблена антисептична мазь "Гексафеноксид" є перспективною для широкого використання при лікуванні гнійно-запальних та опікових ран.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афиногенов Г.Е. //Вісник Вінницького державного університету. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 267-268.
2. Красильников А.А., Гудкова Е.И., Рябцева Н.Л. //Вісник Вінницького державного університету. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 315-316.
3. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. — М., 1989. — 46 с.
4. Минухин В.В., Шамрай В.Г., Шубина-Вакулик Т.Н. и др. //МРЖ. — 1985. — Разд. 4, №12. — Публ. 3621. — С. 66.
5. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. //Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — №6. — С. 3-6.
6. Палій Г.К. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій. — К.: Здоров'я, 1997. — 193 с.
7. Седак В.В. //Вісник Вінницького державного університету. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 363-366.
8. Трутняк І.Р. Інфекційні ускладнення ран. — Львів: Інтеллект плюс, 1999. — 124 с.
9. Adam D.J. //J. Hand. Surg. — 1996. — Vol. 21, №26. — P. 792-794.
10. Alteyr P. Wound Healing and Skin Physiology. — Berlin: Springer, 1995. — 717 p.
11. Anstey A.V. //J. Am. Acad. Dermatol. — 1997. — Vol. 36, №5. — P. 802.
12. Callen J.P. //Lancet. — 1998. — Vol. 21, №5. — P. 581-585.
13. Danielsen L. //Wound care. — 1997. — Vol. 6, №7. — P. 308-309.
14. Ferrara A. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 17, №7. — P. 535-537.
15. Manual of clinical microbiology / Ed. Patrick R.Murray. — Washington: ASM Press, 1998. — 1480 p.
16. Naumowski L., Quinn J.P., Miyashiro D. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36. — P. 1919-1996.
17. Shanson D.C. Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and laboratory problems resulting from outbreaks. In: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Intern. Clinic. Pract. Ser. — 1993. — P. 17-20.

Адреса для листування: 61057, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-66.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 11.06.2007 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Наклофен”** (табл.-ретард по 100 мг) виробництва “KRKA d.d. Novo mesto”, Словенія

У хворої З. (54 роки) після прийому 1 табл. наклофену у зв'язку з артрозом колінних суглобів через 3 години розвинувся анафілактичний шок, набряк гортані. Одночасно отримувала но-шпу. Наклофен був відмінений, була викликана карета швидкої допомоги, лікарі якої здійснили реанімаційні заходи із застосуванням такої фармакотерапії: адреналін, преднізолон, хлористий кальцій. Після вжитих невідкладних заходів хвора прийшла до тями. Вона була госпіталізована в лікарню, де після проведеної терапії зазначені явища поступово зникли без наслідків. З анамнезу відомо, що хвора страждає на хронічний холецистит.

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

Інформація надійшла від Львівського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Убістезин форте”** (р-н д/ін. по 1,7 мл у картриджах) виробництва “ESPE AG”, Німеччина

Хворій І. (27 років) для проведення місцевої анестезії при екстракції зуба був призначений убістезин форте (1,7 мл одноразово). Після застосування препарату у неї розвинувся набряк Квінке. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону, натрію хлориду, но-шпи, натрію тіосульфату, димедролу. Після вжитих заходів стан хворої нормалізувався.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Нормазе”** (сіроп (66,7 г/100 мл) по 200 мл у фл.) виробництва “Molteni”, Італія

Дитині Т. (2 роки, дівчинка), хворій на дисбактеріоз кишечника, був призначений нормазе (перорально по 5 мл 3 рази на добу). Через 7 днів після початку застосування у неї виникли атипичний дерматит, лущення шкіри, запори. Одночасно отримувала лінекс, хілак. Для покращення стану хворої проводилася медикаментозна терапія кларитином. Після проведеного лікування небажані явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Гініпрал”** (конц. д/інф. по 5 мл (25 мкг) в амп.) виробництва “Nuscomed Austria GmbH”, Австрія

Вагітній Ш. (21 рік) із загрозою переривання вагітності при проведенні токолітичної терапії був призначений гініпрал (внутрішньовенно по 2 мл). Після першого введення у неї з'явилися тахікардія, озноб, головний біль. Одночасно приймала магне-В6, вітамін Е, но-шпу. Після відміни гініпралу зазначені явища зникли без наслідків, вагітність прогресує.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва.

Реферати



UDC [615.31:547.891.2].015.4.07.9

HYDAZEPAM METABOLISM IN THE ORGANISM OF RATS

N.Ya.Golovenko, Ye.V.Prepodobnaya, O.V.Mazepa, N.V.Shneider

The metabolism processes of the labeled ¹⁴C hydazepam C by the hydrazine fragment have been studied. Using both the thin layer chromatography (the Rf data) and mass-spectrometry methods (the composition of metastable ions in the mass spectra) the structure of the metabolites of hydazepam have been determined. Lypophilic metabolites of hydazepam besides the initial substance) are presented by N¹ dealcylhydazepam and 3-hydroxydealkylhydazepam. Oxyacetylhydrazine and its derivatives, which are theoretically possible, belong to the water-soluble compounds. The quantitative determination of the ratio of hydrophilic and lipophilic metabolites in the urine of rats allowed making a conclusion about the high intensity of the acylhydrazine substitute oxidation of the hydazepam molecule in the processes of the drug's metabolism.

УДК [615.31:547.891.2].015.4.076.9

МЕТАБОЛИЗМ ГИДАЗЕПАМА В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

Н.Я.Головенко, Е.В.Преподобная, О.В.Мазепа, Н.В.Шнейдер

Изучены процессы метаболизма меченого ¹⁴C-гидазепам по гидразидному фрагменту молекулы. Соединением методов тонкослойной хроматографии (значения Rf) и масс-спектрометрии (состав метастабильных ионов в масс-спектрах) установлена структура метаболитов гидазепам. Липофильные метаболиты гидазепам кроме исходного вещества представлены N¹-деалкилгидазепамом и 3-гидрокси-деалкилгидазепамом. К водорастворимым соединениям относятся оксиацетилгидразин и теоретически возможные метаболиты. Количественное определение соотношения гидрофильных и липофильных метаболитов в моче и кале крыс позволило сделать вывод о достаточно высокой интенсивности окисления ацилгидразинового заместителя молекулы гидазепам в процессе метаболизма препарата.

UDC 616-056.3-02:615.065

MEDICINAL ALLERGY AS AN ACTUAL PROBLEM OF MODERN PRACTICAL MEDICINE

A.S.Svintsitsky

Among all side effects of medicinal therapy allergic reactions appear approximately in 25% of cases. Principal reasons of development, features of clinical motion, diagnostics, prophylaxis and treatment of basic forms of medicinal allergy are presented. The most frequent allergic reactions are caused by antibiotics. The allergic afflictions of skin affect women more frequent, than men. Especially often allergic reactions to an ampicillin arise up as skin rashes at patients with mononucleosis and lymphatic leukemia. Most of β-lactam antibiotics (penicillin, cephalosporin) develop serious allergic reactions; here is possible forming of cross hypersensitiveness. Transitional age, pregnancy, menstruations, climax, influence of sun radiation and different emotional stresses are contributory infringement factors of development of medicinal allergy. Determinations of pseudoallergy and idiosyncrasy are presented. Determining strategy of medicinal treatment, doctor must minimize the amount of medicines to the rational minimum, remembering about possibility of their side effects and simultaneously extending rational measures.

УДК 616-056.3-02:615.065

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

А.С.Свинцицкий

Среди всех побочных реакций медикаментозной терапии около 25% составляют аллергические реакции. На основании данных литературы и собственного опыта представлены основные причины развития, особенности клинического хода, диагностики, профилактики и лечения основных форм лекарственной аллергии. Чаще всего аллергические реакции вызывают антибиотики. Аллергические поражения кожи чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. У больных мононуклеозом и лимфолейкозом особенно часто аллергические реакции возникают в виде кожных высыпаний на ампициллин. Тяжелые аллергические реакции развиваются на большинство β-лактамов антибиотиков (пенициллин, цефалоспорин), при этом возможно формирование перекрестной гиперчувствительности. Сопутствующими факторами к развитию лекарственной аллергии являются переходный возраст, беременность, менструации, климакс, влияние солнечной радиации, а также разные эмоциональные стрессы. Приведены определения псевдоаллергии и идиосинкразии. Определяя стратегию медикаментозного лечения, врач должен до рационального минимума сократить количество медикаментов, помня о возможности побочных реакций и одновременно расширяя рациональные режимные мероприятия.

UDC 615.035

THIAMINE DRUGS: SAFETY ISSUES IN THE THERAPEUTICAL USE

A.P.Viktorov, Ye.V.Matveyeva, V.P.Yaychenya, I.A.Logvina

Together with the therapeutic action vitamins like other medications can cause the adverse reactions. Vitamin B drugs₁ have revealed the greatest amount of adverse reactions (AR) in Ukraine among the water-soluble vitamins. The use of this vitamin drug is more often accompanied by the development of the allergic adverse reactions varying in their nature and severity. Besides the allergic AR developed on the background of administering Vitamin B₁ drugs the decrease of the blood pressure, heart arrhythmias, impairment of the contractive activity of the skeletal muscles, the CNS suppression have been observed. The respiratory failure may appear rarely in high doses. The peculiarities of thiamine interaction with other medicines play an important role in the AR development. The analysis performed has demonstrated that adverse reactions while taking Vitamin B₁ drugs occur much more frequently in Ukraine than in the world and this fact requires further detailed study and follow-up decision-making.

УДК 615.035

ПРЕПАРАТЫ ТИАМИНА: ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МЕДИЦИНСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

А.П.Викторов, Е.В.Матвеева, В.П.Яйченя, И.А.Логвина

Одновременно с терапевтическим действием витаминные препараты, как и другие лекарственные средства (ЛС), могут вызвать побочные реакции (ПР). Среди водорастворимых витаминных ЛС препараты витамина В₁ в Украине вызывали наибольшее количество ПР. Использование этого витаминного препарата чаще всего сопровождалось возникновением разнообразных по форме и тяжести аллергических ПР. Кроме аллергических ПР на фоне применения препаратов витамина В₁ наблюдается падение артериального давления, сердечные аритмии, нарушение сократительной активности скелетных мышц, угнетение ЦНС, в больших дозах очень редко может возникнуть дыхательная недостаточность. Важную роль в развитии ПР имеют особенности взаимодействия тиамина с другими ЛС. Проведенный анализ показал, что в Украине ПР при медицинском применении препаратов витамина В₁ встречаются значительно чаще, чем в мире, что требует дальнейшего углубленного изучения и последующего принятия решений.

UDC 616.12-008.331.1-085.225.2

LIPIDS EXCHANGE STATE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN DEPENDENCE ON INSULIN RESISTANCE PRESENCE/ABSENCE

V.K.Grın, O.M.Nalyotova

Own information about prevalence of diabetes mellitus II type (DM II) and insulin resistance (IR) at patients with a arterial hypertension (AH) is presented in the article. It is set that violations of carbohydrates exchange are marked at 48,3% patients, sufferings AH. Thus IR came to light in 2,7 time more frequently, than CD II type in 73,2% and 26,8% cases accordingly, at patients with AH and violation of carbohydrates exchange. Violation from the side of lipids exchange in a great deal depended on the IR presence/absence at this contingent of patients. So, the lipidemia type II is marked at patients with AH without IR, and the IV type at patients with AH and IR. Such distinctions require determination of IR at this contingent of patients for providing of the differentiated approach to its correction.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ/ОТСУТСТВИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В.К.Гринь, О.М.Налётова

В статье представлены собственные данные о распространенности сахарного диабета II типа (СД II) и инсулинорезистентности (ИР) у больных с первичной артериальной гипертензией (АГ). Установлено, что нарушения обмена углеводов отмечаются у 48,3% больных, страдающих первичной АГ. При этом у больных с АГ и нарушением обмена углеводов ИР выявлялась в 2,7 раза чаще, чем СД II типа в 73,2% и 26,8% случаев соответственно. Нарушения со стороны обмена липидов во многом зависели от наличия/отсутствия ИР у данного контингента больных. Так, у больных с АГ без ИР отмечается II тип гиперлипидемии, а у больных с АГ и ИР — IV тип. Такие различия требуют определения ИР у данного контингента больных для обеспечения дифференцированного подхода к её коррекции.

UDC 615.2.014:616-002.5:638.1

CREATION OF MEDICINES ON THE BASIS OF APICULTURE PRODUCTS AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY

A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, Ye.Ye.Bogutskaya, O.S.Shpichak

Nowadays apitherapy has turned from the traditionally folk stage of development to the stage of scientifically grounded pharmacotherapy. Modern directions for developing of apiculture and apitherapy were determined at the III-d Congress of the Ukrainian apitherapists, which was held in September, 2006 on the base of the NUPh. The achievements of the fundamental research at the Drug Technology Department of the National University of Pharmacy in creating more than 40 original medicines on the basis of apiculture products have been presented and they are at different stages of introduction into the medicinal practice. The various pharmacological activity of the drugs developed is determined by a rich composition of biologically active substances. The drugs have a wide spectrum of the therapeutic activity and low toxicity and it allows using them for treating different diseases. One of promising scientific directions of the department is creation of antituberculous medicines. Two new medicines have been developed on the basis of the big bee larva biomass, which can be used both independently and in the complex treatment of tuberculosis. The scientific achievements of the department are give in two monographs.

UDC 615.038:378.2

TO THE PROBLEM OF THE NECESSITY OF TRAINING SPECIALISTS FOR CARRYING OUT CLINICAL TRIALS: THE FIRST PRACTICAL EXPERIENCE

I.S.Voronina

The main preconditions stipulating the necessity of training specialists for carrying out clinical trials have been considered. The classification of the clinical trials system has been given. A brief review of the current legislation, which regulates organization and performance of clinical trials of medicines in Ukraine, has been conducted. The appointment of the basic specialists in the organization and the performance of clinical trials according to the international practice have been presented. The main characteristics of the specialist "clinical pharmacist" have been given and the perspective of the clinical pharmacist participation in preparing and conducting a clinical research has been analyzed.

УДК 615.2.014:616-002.5:638.1

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА В НАЦИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Е.Е.Богуцкая, О.С.Шпичак

В настоящее время апитерапия перешла с традиционно народного этапа развития на этап научно-обоснованной фармакотерапии. На III съезде апитерапевтов Украины, который состоялся в сентябре 2006 г. на базе НФаУ, были определены современные направления пчеловодства и апитерапии. Представлены достижения фундаментальных исследований кафедры аптечной технологии лекарств по созданию более 40 оригинальных лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства, которые находятся на разных стадиях внедрения в медицинскую практику. Разнообразную фармакологическую активность разработанных препаратов определяет богатый состав биологически активных веществ. Препараты имеют широкий спектр терапевтической активности и низкую токсичность, что позволяет применять их для лечения разных заболеваний. Одним из перспективных научных направлений кафедры является создание противотуберкулезных лекарственных препаратов. Нами разработаны 2 новых лекарственных препарата на основе личинок большой пчелиной огневки, которые могут применяться как самостоятельно, так и в комплексной фармакотерапии туберкулеза. Научные достижения кафедры изложены в 2-х монографиях.

УДК 615.038:378.2

К ВОПРОСУ НЕОБХОДИМОСТИ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ: ПЕРВЫЙ ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

И.С.Воронина

Рассмотрены основные предпосылки, обуславливающие необходимость подготовки специалистов для проведения клинических испытаний. Приведена классификация системы клинических исследований. Осуществлен короткий обзор действующего законодательства, которое регулирует организацию и проведение клинических испытаний лекарственных средств в Украине. Изложены определения базовых специалистов по организации и проведению клинических испытаний, принятые в международной практике. Отображены основные характеристики специалиста "провизор клинический" и проанализирована перспектива участия клинического провизора в подготовке и проведении клинического исследования.

UDC 615.1 (075.8)

ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL LEGISLATION IN THE COUNTRIES OF THE WORLD: PRINCIPLES OF THE STATE MANAGEMENT IN INDUSTRY

A.S.Nemchenko, V.M.Khomenko, I.K.Yarmola

On the basis of analysis of state bases in the pharmaceutical legislation of 28 countries of the world two groups of criteria have been selected for classification of the state management pharmaceutical systems: by the degree of centralization of functions and plenary powers of the state authorities in industry, as well as the character and the level of influencing of the governmental and public control of the pharmaceutical activity. The basic countries (France, Denmark, Switzerland and Poland) have been determined according to the classification features and the content analysis of the principal bases and plenary powers of the state management organs in pharmacy in these countries have been conducted. According to the objective progress trends of industry, it has been shown that the efficiency of the national state control systems of the pharmaceutical branch needs the grounded combination of the principles of centralism and decentralism, as well as the rational influencing of the governmental and public control of the pharmaceutical activity.

УДК 615.1 (075.8)

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СТРАНАХ МИРА: ПРИНЦИПЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ ОТРАСЛЬЮ

А.С.Немченко, В.М.Хоменко, И.К.Ярмола

В результате анализа государственных основ в фармацевтическом законодательстве 28 стран мира выделены две группы критериев классификации фармацевтических систем государственного управления: по степени централизации функций и полномочий органов государственной власти в отрасли, а также по характеру и уровню влияния государственного и общественного регулирования фармацевтической деятельности. Определены базовые страны (Франция, Дания, Швейцария, Польша) по предложенным классификационным признакам и проведен содержательный анализ принципиальных основ и полномочий органов государственного управления фармацией в этих странах. Согласно объективным тенденциям развития отрасли установлено, что эффективность национальных систем государственного управления фармацевтической отрасли нуждается в обоснованном сочетании принципов централизма и децентрализма, а также рационального влияния государственного и общественного регулирования фармацевтической деятельности.

UDC 616.13-004.6:547.98

THE EXPERIMENTAL AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE ANTISCLEROTIC ACTIVITY OF ELGACIN

L.V.Yakovleva, T.S.Sakharova

The results of the experimental study of antiradical properties and research of their interaction with the antisclerotic activity of Elgacin, an original domestic medication with the active substance containing the sum of ellagotannins with quantitative prevalence of the ellagic acid are given. In model systems *in vitro* Elgacin has been proven to possess the ability to the inactivation of the super oxide radical in a wide range of the concentrations and it is superior than the inactivation of the reference drug quercetine. In the experiments with reproduction of the experimental atherosclerosis in animals it has been shown that the use of the original ellagotannin-containing medication suppress the abnormal lipoperoxidation progression and disorders of the lipid metabolism. On the basis of the comparison of the research results the conclusion has been made that one of the mechanisms of the antisclerotic activity of elgacin is the inhibiting effect on the initiative links of POL by the inactivation of the super oxide anion and also due to the influence of a primary link of the physiological antioxidative system.

УДК 616.13-004.6:547.98

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭЛГАЦИНА

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

Приведены результаты экспериментального изучения антирадикальных свойств и исследования их взаимосвязи с антисклеротической активностью элгацина — оригинального отечественного препарата, действующая субстанция которого представлена суммой эллаготаннинов, с количественным преобладанием эллаговой кислоты. В модельных системах *in vitro* установлено наличие у элгацина способности к инаktivации радикала супероксида, проявляющейся в широком диапазоне концентраций и превосходящей по выраженности таковую у препарата сравнения кверцетина. В опытах с воспроизведением экспериментального атеросклероза на животных показано, что использование оригинального эллаготанинодержающего препарата сдерживает прогрессирование аномальной липопероксидации и нарушений липидного обмена. На основании сопоставления результатов проведенных исследований сделан вывод, что одним из механизмов антисклеротической активности элгацина является угнетающее влияние на инициативные звенья ПОЛ посредством инаktivации аниона супероксида, а также благодаря протекции первичного звена физиологической антиоксидантной системы.

UDC 615.454.1:616-001.4:615.28

THE CHEMOTHERAPEUTIC PROPERTIES OF "HEXAPHENOXIDE" OINTMENT ON THE BASIS OF PHENOL-CONTAINING ANTISEPTICS

I.L.Diky, N.I.Filimonova, Ye.A.Shakun

The research of the chemotherapeutic properties of the complex antiseptic ointment "Hexaphenoxide" has been carried out on the models of the localized purulent infection of skin and burns. According to the results of the experiments it has been proven that the ointment suggested reveals the sufficient treatment-and-preventive properties as to purulent inflammatory, purulent necrotic and burn diseases of the skin. The "Hexaphenoxide" ointment promoted the effective reduction of the healing terms of purulent inflammatory and burn wounds in the period of 4-5 days. The results obtained allow predicting the perspective-ness of the further profound research with the substantiation of using the "Hexaphenoxide" ointment for treating of purulent inflammatory diseases and burn wounds.

УДК 615.454.1:616-001.4:615.28

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗИ "ТЕКСАФЕНОКСИД" НА ОСНОВЕ ФЕНОЛСО-ДЕРЖАЩИХ АНТИСЕПТИКОВ

И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, Е.А.Шакун

Проведенные исследования химиотерапевтических свойств комплексной антисептической мази "Гексафеноксид" на моделях локализованной гнойной инфекции и ожоговой болезни. По результатам экспериментов установлено, что предложенная мазь проявляет достаточные лечебно-профилактические свойства в отношении гнойно-воспалительных, гнойно-некротических и ожоговых заболеваний кожи. Мазь "Гексафеноксид" способствовала эффективному сокращению сроков заживления гнойно-воспалительных и ожоговых ран на период 4-5 дней. Полученные результаты позволяют прогнозировать перспективность дальнейших углубленных исследований с обоснованием перспективности использования мази "Гексафеноксид" для лечения гнойно-воспалительных заболеваний и ожоговых ран.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

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

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

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

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

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

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

4.4. Висновки.

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

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

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 7, 8, 9; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 7, 8, 9; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градаций 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 ри-

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

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

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

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

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

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

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

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

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

10.8. На кожен роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

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

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

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

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

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

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

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

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пат. 1741, Україна, МКИ³ А 61 К 35/64. — Оpubл. 25.10.94. — Бюл.№3.

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

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

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

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В УКРАЇНІ: ЗДОБУТКИ ТА ПЛАНИ НА МАЙБУТНЄ В.П.Черних, І.А.Зупанець	3-5
ФАРМАКОКІНЕТИКА	
МЕТАБОЛІЗМ ГІДАЗЕПАМУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ М.Я.Головенко, К.В.Преподобна, О.В.Мазепа, Н.В.Шнейдер	6-10
КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ	
МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ ЯК АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ПРАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ А.С.Свінціцький	12-21
ПРЕПАРАТИ ТІАМІНУ: ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ПРИ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ О.П.Вікторов, О.В.Матвеева, В.П.Яйченя, І.О.Логвіна	22-24
СТАН ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В.К.Гринь, О.М.Нальотова	25-27
СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА У НАЦІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.Є.Богуцька, О.С.Шпичак	28-31
ДО ПИТАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ: ПЕРШИЙ ПРАКТИЧНИЙ ДОСВІД І.С.Вороніна	32-35
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАКОНОДАВСТВА У КРАЇНАХ СВІТУ: ПРИНЦИПИ ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ ГАЛУЗЗІЮ А.С.Немченко, В.М.Хоменко, І.К.Ярмола	36-40
ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ АНТИСКЛЕРОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕЛГАЦИНУ Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова	42-45
ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ “ТЕКСАФЕНОКСИД” НА ОСНОВІ ФЕНОЛВМІСНИХ АНТИСЕПТИКІВ І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, О.А.Шакун	46-49
РЕФЕРАТИ	52-56
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”	57-58

CONTENTS

HYDAZEPAM METABOLISM IN THE ORGANISM OF RATS N.Ya.Golovenko, Ye.V.Prepodobnaya, O.V.Mazepa, N.V.Shneider	6-10
MEDICINAL ALLERGY AS AN ACTUAL PROBLEM OF MODERN PRACTICAL MEDICINE A.S.Svintsitsky	12-21
THIAMINE DRUGS: SAFETY ISSUES IN THE THERAPUTICAL USE A.P.Viktorov, Ye.V.Matveyeva, V.P.Yaychenya, I.A.Logvina	22-24
LIPIDS EXCHANGE STATE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN DEPENDENCE ON INSULIN RESISTANCE PRESENCE/ABSENCE V.K.Grין, O.M.Nalyotova	25-27
CREATION OF MEDICINES ON THE BASIS OF APICULTURE PRODUCTS AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, Ye.Ye.Bogutskaya, O.S.Shpichak	28-31
TO THE PROBLEM OF THE NECESSITY OF TRAINING SPECIALISTS FOR CARRYING OUT CLINICAL TRIALS: THE FIRST PRACTICAL EXPERIENCE I.S.Voronina	32-35
ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL LEGISLATION IN THE COUNTRIES OF THE WORLD: PRINCIPLES OF THE STATE MANAGEMENT IN INDUSTRY A.S.Nemchenko, V.M.Khomenko, I.K.Yarmola	36-40
THE EXPERIMENTAL AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE ANTISCLEROTIC ACTIVITY OF ELGACIN L.V.Yakovleva, T.S.Sakharova	42-45
THE CHEMOTHERAPEUTIC PROPERTIES OF "HEXAPHENOXIDE" OINTMENT ON THE BASIS OF PHENOL-CONTAINING ANTISEPTICS I.L.Diky, N.I.Filimonova, Ye.A.Shakun	46-49

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТАБОЛИЗМ ГИДАЗЕПАМА В ОРГАНИЗМЕ КРЫС Н.Я.Головенко, Е.В.Преподобная, О.В.Мазепа, Н.В.Шнейдер	6-10
ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ А.С.Свинцицкий	12-21
ПРЕПАРАТЫ ТИАМИНА: ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МЕДИЦИНСКОМ ПРИМЕНЕНИИ А.П.Викторов, Е.В.Матвеева, В.П.Яйченя, И.А.Логвина	22-24
СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ/ОТСУТСТВИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В.К.Гринь, О.М.Налётова	25-27
СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА В НАЦИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Е.Е.Богущая, О.С.Шпичак	28-31
К ВОПРОСУ НЕОБХОДИМОСТИ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ: ПЕРВЫЙ ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ И.С.Воронина	32-35
АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СТРАНАХ МИРА: ПРИНЦИПЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ ОТРАСЛЮ А.С.Немченко, В.М.Хоменко, И.К.Ярмола	36-40
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭЛГАЦИНА Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова	42-45
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗИ "ГЕКСАФЕНОКСИД" НА ОСНОВЕ ФЕНОЛСОДЕРЖАЩИХ АНТИСЕПТИКОВ И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, Е.А.Шакун	46-49

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 13.07.2007 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 6,98. Обліков.-вид. арк. 8,07
Тираж 200 прим.