

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

 **КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ**

**CLINICAL
PHARMACY**

Том 10, №2. — 2006

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.Гриценко,
В.І.Грищенко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, І.Л.Дикий, С.М.Дроговоз,
А.Б.Зборовский (Россия), І.А.Зупанець (**головний редактор**),
В.М.Коваленко, О.М.Корж, О.М.Котенко (*директор видавництва*),
В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, В.А.Насонова (Россия),
І.М.Перцев, С.Б.Попов, І.М.Риженко, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,
О.В.Стефанов, О.П.Тимошенко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман,
В.П.Черних (**головний науковий консультант**), В.О.Шаповалова,
Л.В.Яковлева (*заступник головного редактора*)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, Н.Бакрачева (Болгарія), О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко,
Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова, О.І.Гриздуб,
Л.О.Громов, J.Grassin (France), F.Dellmour (Austria), Н.В.Дедух,
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

У черговому випуску журналу надана стаття стосовно реформування фармацевтичної освіти в контексті Болонського процесу, а саме організації самостійної роботи студентів. Представлений огляд літератури щодо застосування розчинів для перитонеального діалізу в медичній практиці. Наведені результати комплексного лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію та дослідження впливу нового препарату “Ксилат” на купіювання ацетонемічних станів у дітей. Надруковані оригінальні статті з результатами доклінічного вивчення нових лікарських препаратів.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №10 від 25.05.2006 р.)

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

Клінічна фармакологія та фармакотерапія

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

БАБАК О. Я.

д. м. н., професор

ВОЙТЕНКО Г. М.

д. м. н., професор

ДЗЯК Г. В.

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

ЗУПАНЕЦЬ І. А.

д. м. н., професор

КОВАЛЕНКО В. М.

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

КОРЖ М. О.

д. м. н., професор

СВІНЦІЦЬКИЙ А. С.

д. м. н., професор

ФЕЩЕНКО Ю. І.

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



ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТРОФОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСУ АПОПТОЗУ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар

Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; трофологічний статус; апоптоз; варіабельність серцевого ритму

Обстежено 72 хворих на ХСН: 22 хворих з надлишковим трофологічним статусом (ТС), 30 — з нормальним ТС і 20 пацієнтів зі зниженим ТС. Визначено, що для пацієнтів із зниженими параметрами ТС характерна систолічна дисфункція лівого шлуночка, високий функціональний клас захворювання і більш старший вік. Активація екзо- та ендogenous шляхів системного апоптозу, превалювання симпатичного відділу вегетативної нервової системи над парасимпатичною призводять до зниження трофологічного статусу хворих на ХСН. Для хворих з надлишковим трофологічним статусом характерний зрілий вік та діастолічна дисфункція міокарда. Оцінені параметри трофологічного статусу. Вивчення вегетативного статусу проводили за допомогою дослідження варіабельності серцевого ритму з використанням комп'ютерної системи для моніторингу ЕКГ.

Епідеміологічні дослідження встановили, що маса тіла та смертність — взаємозалежні параметри. Крива смертність — маса тіла носить "J"-подібний характер. Смертність різко зростає при індексі маси тіла (ІМТ) менше за 19 та більше ніж 27 г/м². Причому, якщо збільшення смертності, пов'язаної з надлишком маси тіла, має деякі расові розходження, то збільшення смертності при недостатній масі ідентична для всіх. Згідно з сучасними даними в 16% пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) прогресивно знижується маса тіла. Крайнім ступенем даного процесу є синдром серцевої кахексії [5]. При цьому в цій категорії хворих смертність складає 50% протягом року [13].

Трофологічний статус (ТС) — поняття, що характеризує стан здоров'я і фізичного розвитку організму, пов'язане з масою тіла. У процесі фізіологічного старін-

ня, починаючи з 30-літнього віку, відбувається зменшення м'язової маси (середня швидкість складає 0,3 кг/рік) паралельно зі збільшенням жирової тканини. Цей процес триває до 60-70-літнього віку, після чого розпочинається втрата маси тіла (приблизно 0,2 кг/рік). Маса тіла досягає максимального значення у віці 40-45 років. З віком втрачається здатність збільшувати масу тіла після її зниження.

Згідно з сучасними поглядами, кахексія може бути встановлена у пацієнтів із ХСН при документованому зниженні маси тіла (при доведеній відсутності онкологічного захворювання, тиреотоксикозу та інших причин) більш ніж на 7,5% від первинного значення. Це визначення справедливе для пацієнтів з індексом маси тіла >19 кг/м². У субдослідженнях протоколів ELITE-II та COPERNICUS обстежувалися пацієнти з ХСН з втратою маси тіла більш 7,5% і менш 15% за 6 міс.

і пацієнти з масою тіла (незалежно від попередньої динаміки) менш 85% від ідеальної [1].

На теперішній час залишаються мало вивченими питання епідеміології синдрому серцевої кахексії, взаємозв'язок між порушеннями нейрогуморального гомеостазу організму та індукцією апоптозу.

Мета дослідження полягала у встановленні взаємозв'язків між особливостями перебігу процесу апоптозу, параметрами варіабельності серцевого ритму і трофологічним статусом хворих на ХСН.

Матеріали та методи

Обстежено 72 хворих на ХСН (48 чоловіків та 24 жінки, середній вік — 61,1±3,1 роки). Діагноз ХСН встановлювали у відповідності до критеріїв класифікації, затвердженої на VI Національному конгресі кардіологів України (2000) [7]. До I групи увійшли 22 хворих з надлишковим ТС. II групу склали 30 пацієнтів, які мали нормальні параметри ТС, III групу — 20 хворих із зниженим ТС. З метою об'єктивізації

Таблиця 1

Залежність трофологічного статусу хворих на хронічну серцеву недостатність від їх статі та віку

Параметри	Група			P (1:2:3)
	I (n=22)	II (n=30)	III (n=20)	
Чоловіки	18 (81,8%)*	17 (56,7%)*	13 (65,0%)*	>0,05
Вік, роки	55,3±3,5*	59,1±3,2*	65,8±2,7*	<0,02

Примітки:

1) * — достовірність різниці між групами хворих. Розташування мітки на одному рівні свідчить про відсутність різниці. Розміщення на різних рівнях — різниця значима;

2) n — кількість хворих у групі (чоловіки, жінки) (те ж і в табл. 2, 3).

розподілу хворих із ХСН за функціональними класами (ФК — NYHA) проводили тест із шестихвилинною ходьбою [14].

З метою оцінки ТС визначали [6]: масу тіла (кг); рекомендовану масу тіла; динаміку втрати маси тіла; ІМТ; жирову масу тіла (ЖМТ) — каліперним методом (Durnin-Womersley); худу масу тіла (ХМТ); загальний білок плазми (г/л); рівень альбуміну плазми (г/л); рівень креатиніну та сечовини плазми (ммоль/л); абсолютне число лейкоцитів (10^9 /л).

Трактування показників проводили згідно з критеріями [6]. Надлишковий ТС діагностували при $ІМТ > 25,9$ кг/м², при одночасній відсутності вищезгаданих критеріїв, при зниженому харчуванні [6].

Вивчення вегетативного статусу проводили за допомогою дослідження варіабельності серцевого ритму з використанням комп'ютерної системи для моніторингу ЕКГ CardioSens (фірма "CDS", 2002 р., Україна). Визначали наступні параметри: LF — низькочастотні коливання (low frequency), мс²; HF — високочастотні коливання (high frequency), мс²; співвідношення LF/HF, умовні одиниці; TP — загальна потужність спектра, мс² [8, 9, 11, 12, 17].

У комплекс обстеження було включене визначення імунобіохімічних показників: фактор некрозу пухлин — α (ФНП- α) у сироватці крові; апоптоз-опосередковані фактори (розчинний рецептор CD95 (sCD95), (APO-1, Fas), білок p53) у сироватці крові. Для

визначення сироваткового рівня ФНП- α застосовували імуноферментний набір "ProCon-TNF" фірми "Протеїновий контур" (Росія), керуючись інструкцією виробника. З метою визначення сироваткового рівня sCD95 і p53 використовували набори "sCD95 (APO1/Fas) ELISA KIT" і "p53 ELISA KIT" виробництва фірми "DIACLONE Research" (Франція), керуючись інструкцією виробника. Оптичну щільність зразків визначали на мікроспектрофотометрі "Humagader" (2003 р., Великобританія).

Нормальність розподілу числового масиву даних визначали за допомогою показників асиметрії As і ексцесу Ex, а також їхніх середніх квадратичних відхилень да, де [3, 4]. При перевірці статистичної гіпотези про рівність середніх значень застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA — Analysis of Variance, аналіз відхилень). Для більш тонкого аналізу застосовувався метод лінійних контрастів (метод Тьюкі) [2]. Оцінку розходжень між частотами появи ознаки в окремих групах спостереження проводили методом Пуассона [4, 5].

З метою побудови моделей ТС хворих на ХСН застосовували покроковий дискримінантний аналіз [3]. Результатом дискримінантного аналізу є оцінка коефіцієнтів математичної моделі — лінійної дискримінантної функції. Це лінійний багаточлен наступного вигляду:

$$y = \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \alpha_3 x_3 + \dots + \alpha_n x_n + C,$$

де: x_i — найбільш інформативні з проаналізованих ознак;
 α_i — коефіцієнти;
C — константа.

Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де: M — середня величина, m — стандартна помилка середньої величини. Розрахунки проводилися на IBM PC за допомогою пакету програм STATISTICA 6.0 (StatSoft. Inc.) та Microsoft Excel 2002.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз показав, що хворі зі зниженими параметрами ТС складають старшу вікову групу, порівнюючи з пацієнтами з надлишковим трофологічним статусом ($65,8 \pm 2,7$ проти $55,3 \pm 3,5$ років, при $p < 0,02$). Не було встановлено достовірної залежності ТС хворих від їх статі (табл. 1).

Розглядаючи етіологічні чинники ХСН (табл. 2), ми встановили, що хворим III групи притаманна більш висока частота дилатативної кардіоміопатії (75,0%), тоді як у хворих першої групи — есенціальна артеріальна гіпертензія (гіпертензивне серце) (59,1%). Післяінфарктний кардіосклероз та гіпертрофічна кардіоміопатія як фактори розвитку ХСН однаково часто зустрічалися серед трьох груп пацієнтів. Закономірно, що у хворих зі зниженим ТС частіше спостерігалась систолічна дисфункція ЛШ (95,0%, проти 31,8% у пацієнтів з надлишковими параметрами ТС) (див. табл. 2).

Хворим зі зниженим ТС властива була висока частота виявлення IV ФК (55%) порівняно з хворими першої (9,1%) та другої (3,3%) груп (табл. 3). Подібна статистична ситуація характерна і для розподілу частоти діагностики III ФК. У той же час до групи з низьким трофологічним статусом не увійшло жодного хворого з I та II ФК ХСН.

У перебігу дослідження було проведено описання моделей хворих на ХСН із різним ТС. Моделей, які б описували групи хворих із надлишковим та нормальним ТС, побудувати не вдалося. Дискримінантний аналіз з покроковим включенням перемінних до-

Таблиця 2

Залежність трофологічного статусу хворих від етіології та виду хронічної серцевої недостатності

Параметри	Група			P(1:2:3)
	I (n=22)	II (n=30)	III (n=20)	
Етіологія ХСН				
ІМ	7 (31,8%)*	10 (33,3%)*	4 (20%)*	>0,05
ДКМП	0*	6 (20,0%)*	15 (75%)*	<0,01
ГКМП	2 (9,1%)*	5 (16,7%)*	0*	>0,05
Гіпертензивне серце	13 (59,1%)*	9 (30,0%)*	0*	<0,01
Вид ХСН				
систолічний	7 (31,8%)*	16 (53,3%)*	19 (95%)*	<0,05
діастолічний	15 (68,2%)*	14 (46,7%)*	1 (5%)*	<0,05

Примітка: ДКМП — дилатаційна кардіоміопатія; ГКМП — гіпертрофічна кардіоміопатія

Таблиця 3

Залежність трофологічного статусу хворих від функціонального класу хронічної серцевої недостатності

ФК ХСН	Група			p (1:2:3)
	I (n=22)	II (n=30)	III (n=20)	
I	3 (13,6%)*	7 (23,3%)*	0*	>0,05
II	12 (54,5%)*	20 (66,7%)*	0*	<0,05
III	5 (22,7%)*	2 (6,7%)*	9 (45,0%)*	<0,01
IV	2 (9,1%)*	1 (3,3%)*	11 (55,0%)*	<0,05

зволів виявити параметри, які найкращим чином описують модель хворих на ХСН зі зниженим ТС (табл. 4).

Серед цих параметрів такі, як дилатаційна кардіоміопатія (як

етіологічний чинник ХСН), високі сироваткові рівні ФНП- α , sCD95, p53; низька активність парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи (зниження значення HL).

Таблиця 4

Дискримінантна модель хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженими параметрами трофологічного статусу

Параметр	α	F	P
ДКМП	0,454 \pm 0,031	2,840	<0,05
Ln (sCD95)	1,112 \pm 0,187	5,338	<0,001
Ln (p53)	0,733 \pm 0,319	5,299	<0,05
Ln (ФНП- α)	1,435 \pm 0,163	3,35	<0,05
Ln (HL)	-0,618 \pm 0,176	12,274	<0,001
Статистична характеристика моделі: F=7,6; p<0,001; C=28			

Дискримінантну модель хворих на ХСН зі зниженим трофологічним статусом можна описати наступним рівнянням:

$$DM = 28 + 1,435 \times \text{Ln}(\text{ФНП-}\alpha) + 1,112 \times \text{Ln}(\text{sCD95}) + 0,733 \times \text{Ln}(\text{p53}) - 0,618 \times \text{Ln}(\text{HL}) + 0,454 \times (\text{ДКМП}).$$

Таким чином, для хворих з ХСН зі зниженим ТС характерні високі сироватковий рівень ФНП- α , sCD95, p53, низький тонус парасимпатичної гілки вегетативної нервової системи та дилатаційна кардіоміопатія як етіологічний чинник серцевої недостатності.

Питання про причини активації процесу катаболізму при ХСН на теперішній час остаточно не вирішене. Історично сформувався три гіпотези розвитку серцевої кахексії [1]. Одна з них — теорія malnutrition. З 1964 р. широко обговорюється ідея J.Pittman, який вперше надав провідну роль клітинній гіпоксії у втраті білка, тобто зростанню катаболізму та зниженню процесів анаболізму. Маловивченим залишаються момент переходу від стабільної ХСН до серцевої кахексії.

Теорія анорексії розвитку серцевої кахексії була забута після серії робіт D.King, в яких було показано значиму роль втрати жиру в шлунково-кишковому тракті. Проведені пізніше дослідження не продемонстрували різниці у втраті білка (аналіз вмісту мічених амінокислот у калі, зібраному за 5 діб) між групою хворих із серцевою кахексією та групою хворих із ХСН без втрати маси тіла [1].

Іншу найбільш відому причину розвитку серцевої кахексії можна умовно назвати "гемодинамічною". E.Braunwald вважав, що недостатність правого шлуночка через механізм підйому тиску в правому передсерді призводить до венозного застою, набряку слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та розвитку синдрому malabsorption. Однак, у наступних працях було показано, що тиск у легеневих капілярах був ідентичним як у хворих з malabsorption, так і без нього [1].

Третя гіпотеза була названа нейрогуморальною. Рівень метаболізму в стані спокою у деяких хворих на ХСН підвищений на 70% [23, 24] і при цьому він зростає разом із тяжкістю захворювання [18]. В цілому це виглядає парадоксально. Факторами, які викликають активацію основного обміну, можуть бути посилення роботи серця та підвищення захвату периферійними тканинами кисню [19]. Також у хворих на ХСН встановлений високий рівень оксидативного метаболізму ліпідів. У таких пацієнтів величина фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) знаходиться у негативній кореляційній залежності з рівнем оксидації вільних жирних кислот, в свою чергу, плазмові рівні гормону росту та норадреналіну позитивно корелюють з рівнем оксидації вільних жирних кислот [16]. Цей ензим стимулює гормон-чутливу ліпазу, що стимулює ліполіз та втрату жирової маси тіла. Вважається, що зниження м'язової маси при ХСН відбувається на ранніх етапах за рахунок як самого захворювання, так і в зв'язку зі зниженням рухової активності [22]. Редукція кісткової маси при ХСН відбувається за рахунок зниження сироваткового рівня вітаміну D, а також у зв'язку з вторинним гіперпаратиреоїдизмом [21]. Синдром серцевої кахексії, що розвивається в деяких хворих, має важливе прогностичне значення [10].

У 1990 р. В. Lovine повідомив, що у всіх хворих із серцевою кахексією спостерігається підвищення рівня ФНП. Цей факт був багаторазово підтверджений в різних роботах. Зростання рівня ФНП, як правило, супроводжується підвищенням активності таких цитокінів, як інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-1 та гамма-інтерферон [20]. Активація системи цитокінів, головним чином ФНП, ймовірно, зумовлюється високою активністю симпатико-адреналової, ренін-ангіотензинової систем та транслокацією бактеріальних ліпополісахаридів із кишечника до кровотоку. У деяких дослідженнях виявлено, що у хворих із серцевою ка-

хексією в значній мірі зростає рівень основного обміну [20, 23]. На сьогоднішній день встановлено, що ФНП є чинником рецепторного шляху активації процесу апоптозу практично всіх клітин організму [4]. Детально вивчений варіант з індукцією апоптозу зовнішніми факторами. Тільки в цьому випадку можна з впевненістю говорити про рецепцію сигналу, що викликає розвиток апоптозу [4]. "Сигнал загибелі" подається через один із двох рецепторів ФНП — р55 (ФНП-Р1). Рецептори ФНП відповідальні за реалізацію найрізноманітніших ефектів; вони відносяться до сімейства рецепторів фактору росту нервів, однак лише ФНП-Р1 має цитоплазматичний "домен загибелі", через який передається летальний сигнал. Існує рецептор, для якого поки що не встановлено інших функцій, крім передачі сигналу до розвитку апоптозу — Fas-рецептор (CD95, АРО-1), що локалізується на клітинах різних типів спонтанно (на гепатоцитах, кортикальних тимоцитах і т.п.) або після активації (зрілі лімфоцити). Його молекулярна маса складає 36 кД; він належить до того ж сімейства рецепторів ФНП, що і мембранні молекули CD40 і CD30. Подібно до ФНП-Р1 Fas-рецептор має цитоплазматичний "домен загибелі". Його природним лігандом і джерелом сигналізації, що приводить до розвитку апоптозу, є Fas-Ligand, гомологічна ФНП, CD40L і ряд інших молекул, які є лігандами для структур сімейства рецептора фактору росту нервів [25]. У процесі передачі внутрішньоклітинного сигналу, який завершується розвитком апоптозу, існують дві фази. Більш рання з них дуже варіабельна і різна при апоптозі, викликаному різними пусковими механізмами. Наступна фаза універсальна для всіх різновидів апоптозу [25]. У випадку Fas-залежного апоптозу зв'язування Fas-ліганду з тривимірним Fas-рецептором приводить до конформаційних змін у цитоплазматичному домені смерті Fas-рецептора. Це створює можливість його зв'язування з аналогічним доме-

ном адапторної молекули FADD (Fas-associated death domain), а потім — з таким же доменом білка RI (Receptor interacting protein). Комплекс, що утвориться, активує протеазу FLICE (FADD-like IL-1 β -converting enzyme), що означає включення загального шляху розвитку апоптозу. Аналогічні події відбуваються при дії ФНП через рецептор ФНП-Р1. Тільки у цьому випадку з рецептором взаємодіє адапторний білок TRADD (TNFR-associated death domain), з яким зв'язуються FADD і RI. До механізмів виходу клітин у цикл має відношення й інший фактор, що відіграє роль у включенні механізму апоптозу — р53. Цей протеїн називають онкосупресором, оскільки його присутність приводить до загибелі клітин з порушеннями в геномі, тоді як при мутаціях гену р53 такі клітини виживають і часто стають джерелом злоякісного росту. Білок р53 бере участь також в індукції радіаційного апоптозу. У нормі білок р53 не експресується. Останній індуктується опроміненням, дією протипухлинних хіміопрепаратів і рядом інших агентів. Поки неясно, яким чином він сприймає сигнал про розриви ДНК і інші генетичні порушення. Його участь в індукції апоптозу пов'язана з активацією гену WAF, що кодує інгібітор циклін-залежних кіназ р21WAF1/C11, і провокацією вступу клітин у цикл (за участю продуктів гену Rb і c-myc), а з іншого боку — із супресією Bcl-2 і активацією фактора Bax, димерна форма якого активує серинову протеазу Ich-1, тобто обумовлює перехід до універсального етапу індукції апоптозу [15].

ВИСНОВКИ

1. Пацієнтам з ХСН зі зниженими параметрами трофологічного статусу властива систолічна дисфункція лівого шлуночка, високий функціональний клас захворювання та більш старший вік.

2. Активація екзо- та ендогенного шляху системного апоптозу, превалювання симпатичного відділу вегетативної нервової системи над парасимпатичним призво-

дять до зниження трофологічного статусу хворих на ХСН.

3. Для пацієнтів з ХСН з надлишковим трофологічним стату-

сом характерні зрілий вік та діастолічна дисфункція міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. //Сердечная недостаточность. — 2001. — №3, Т. 2. (Website).
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. //Сердечная недостаточность. — 2000. — №3. — С. 1-7.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — С. 474.
4. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей- α , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы. — Х.: Оригинал, 2003. — 172 с.
5. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища шк., 1982. — 160 с.
6. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой //Сердечная недостаточность. — 2001. — №3, Т. 2 (Website).
7. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Щербинина Е.В., Шустова Т.С. //Сердечная недостаточность. — 2001. — №3, Т. 2 (Website).
8. Airaksinen K., Ikaheimo M., Linnalieto M. //Brit. Heart J. — 1987. — Vol. 58. — P. 1026-130.
9. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. //Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 220-222.
10. Anker S., Ponikowski P., Varney S. //Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1050-1053.
11. Bigger J.T., Kleiger R.E., Fleiss J.L. //Amer. J. Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 208-215.
12. Binder T., Frey B., Porenta G. //PACE. — 1992. — Vol. 15 (11 Pt 2). — P. 2215-2220.
13. Bonneux L., Barendregt J.J., Meetr K. //Am. J. Public. Health. — 1994. — Vol. 84. — P. 20-28.
14. Derias S., Zoghbi W., Lewis J. //Circulation. — 1985. — Vol. 72. — P. 351.
15. Kluck R.M., Bossy-Wetzel E., Green D.R. //Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 1132-1136.
16. Lommi J., Kupari M., Yki-Jarvinen H. //Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 81. — P. 45-50.
17. Malik M., Camm A.J. //Brit. Heart J. — 1994. — Vol. 71. — P. 3-6.
18. Obisesan T., Toth M.J., Kendall D. //Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. — P. 1250-1252.
19. Opasich C., Pasini E., Aquilani R. //Eur. Heart. J. — 1997. — Vol. 18. — P. 1626-1631.
20. Poehlman E.T., Scheffers J., Gottlieb S.S. //Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 860-882.
21. Shane E., Mancini D., Aaronson K. //Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103. — P. 197-207.
22. Simonini A., Long C.E., Dudley G.A. //Circ. Res. — 1996. — Vol. 79. — P. 128-136.
23. Toth M.J., Gottlieb S.S., Fisher M.L. //Metabolism. — 1997. — Vol. 46. — P. 1294-1298.
24. Toth M.J., Gottlieb S.S., Fisher M.L. //Metab. Clin. Exp. — 1997. — Vol. 46. — P. 450-453.
25. Yue T.L., Ohlstein E.H., Ruffolo R.R. //Curr. Opin. Chem. Biol. — 1999. — Vol. 3. — P. 474-480.

Адреса для листування: 61039, м. Харків,
пр. Постишева, 2а. Тел. (057) 772-61-05.
Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України

Надійшла до редакції 21.03.2006 р.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНОГО ПРЕПАРАТУ “КСИЛАТ” ПРИ АЦЕТОНЕМІЧНИХ СТАНАХ У ДІТЕЙ З ВАЖКОЮ ІНФЕКЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ТЕОРЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ І КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

М.А.Георгіянци, Є.В.Шилова*

Харківська медична академія післядипломної освіти
Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня*

Ключові слова: діти; ацетонемічні стани; інфузійна терапія; ксилітол

Описані основні біохімічні механізми розвитку метаболічних порушень при ацетонемічних станах у дітей на тлі тяжкої інфекційної патології. Надані дані щодо обмеження використання розчинів глюкози з метою припинення кетогенезу в умовах стресу. Підсумовані наукові дані про особливості метаболізму ксилітолу в організмі людини, особливо при стресових станах. Докладно описані основні механізми антикетогенної дії ксилітолу. Наведені результати власного дослідження з використання інфузійного розчину ксилітолу “Ксилат” при ацетонемічних станах у дітей з тяжкою інфекційною патологією. Показані зміни кислотно-основного стану, деяких показників вуглеводного та білкового обміну, водного балансу, що виникають у дітей з ацетонемічними станами на тлі тяжкої інфекційної патології. Показана ефективність та безпечність інфузійної терапії з використанням сполучення розчину глюкози та розчину ксилітолу “Ксилат” для припинення кетогенезу та корекції метаболічних порушень у дітей з ацетонемічними станами.

Ацетонемічні стани (АС) є частим ускладненням різних патологічних процесів у дитячому віці. Це пов'язано з низкою особливостей метаболізму в дітей: низька адаптаційна здатність до голодування, менша кількість глікогену при більш інтенсивному рівні обміну, відносно високий рівень неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), зниження процесів кетолізу [8]. АС зустрічаються в 4-6% дітей у віці від 1 року до 12-13 років [3, 7]. 50% хворих з АС потребують внутрішньовенного введення рідини [10].

Однією з розповсюджених причин виникнення АС є різні інфекційні захворювання, що супроводжуються вуглеводним голодуванням на тлі стресу і високої

потреби в енергетичних субстратах — гіперметаболізму. Універсальні механізми інфекційного стресу в поєднанні з анорексією і блювотою створюють умови для неповного окиснювання жирних кислот, що призводить до нагромадження кетонів у крові і пов'язаних з цим метаболічних порушень. Основними пусковими факторами для розвитку АС є активація контрінсулярних гормонів на тлі стресу та аліментарне голодування, у першу чергу вуглеводне, у результаті відмови дитини від їжі і блювоти [3, 7]. Обмеження надходження вуглеводів сприяє стимуляції ліполізу для забезпечення енергетичних потреб [2]. При посиленні ліполізу в печінку надходить надлишок НЕЖК, які трансформують-

ся в “універсальний” метаболіт ацетил-КоА. При нормальних умовах обміну основним шляхом метаболізму ацетил-КоА є реакція з оксалоацетатом і подальша участь у циклі Кребса з утворенням енергії. Частина ацетил-КоА використовується для ресинтезу жирних кислот і утворення холестерину по оксиметилглутарилловому шляху. Тільки невелика кількість ацетил-КоА йде на утворення кетонів тіл [2, 4].

При посиленні ліполізу кількість ацетил-КоА є надлишковою, крім того, його надходження в цикл Кребса обмежене в зв'язку зі зменшенням кількості оксалоацетату. Також знижується активність ферментів, які беруть участь в утворенні холестерину і НЕЖК. У результаті залишається один шлях утилізації ацетил-КоА — кетогенез. На першому етапі шляхом конденсації двох молекул ацетил-КоА утвориться ацетоацетил-КоА, що метаболізується в ацетооцтову кислоту, а та, у свою чергу, може легко переходити в два

М.А.Георгіянци — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти

Є.В.Шилова — лікар-анестезіолог відділення інтенсивної терапії Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні

інших види кетонів тіл — ацетон і β -оксимасляну кислоту [2, 4].

Основою патогенетичної терапії АС є переривання патологічного кетогенезу шляхом відновлення доставки в організм антикетогенних субстратів, якими є вуглеводи і цукроспирти. Найбільш широко відомий і часто застосовується з цією метою 5-10% розчин глюкози [3, 7]. Однак на тлі стресу, яким для дітей є важкий інфекційний процес, знижується толерантність до глюкози як у результаті відносної інсулінової недостатності, так і вироблення надлишку контрінсулярних гормонів, що веде до порушення утилізації глюкози. Швидкість утилізації глюкози при стресі складає менше 0,5 г/кг маси тіла на годину (при максимальній швидкості утилізації 0,7-0,9 г/кг маси тіла на годину) [5]. Порушення утилізації глюкози приведе до гіперглікемії і глюкозурії, що несприятливо відбивається на перебігу захворювання, погіршує прогноз [11].

Альтернативою розчину глюкози можуть бути розчини цукроспиртів (сорбітолу, ксилітолу). Ксилітол відноситься до п'ятиатомних спиртів. У природі він виявляється в березовому соку, малині, полуниці та інших ягодах і фруктах. Калорійність ксилітолу складає 4,0 ккал/м. Уперше ксилітол був отриманий у вигляді сиропу Бертраном і Фішером у 1891 р. шляхом відновлення ксилози амальгамою натрію, тому він довгий час характеризувався в літературі як сироп, і тільки в 1960 р. одна з американських фірм почала випуск кристалічного ксилітолу. У теперішній час ксилітол одержують шляхом гідролізу з бавовняного лушпиння або качанів кукурудзи [6].

Велика частина введеного ксилітолу метаболізується в печінці. На другому місці розташовані нирки, потім серце, β -клітини підшлункової залози, наднирники і головний мозок [1, 6, 9]. Варто підкреслити, що ксилітол є природним проміжним продуктом вуглеводного обміну в людей і тварин, має низьку токсичність і добру пере-

носимість. В організмі людини є ферментні системи, які забезпечують метаболізм. Було встановлено, що в організмі поряд з пентозофосфатним циклом, у якому окиснюється ксилітол, існує гексофосфатний цикл, у якому ксилітол займає проміжне положення, а кінцевим продуктом його окиснення є вуглекислий газ. У процесі окиснення ксилітолу утворюється 35 еквівалентів АТФ, що на 10% більше, ніж при метаболізмі глюкози [1, 6, 9].

За даними ряду авторів, ксилітол має найбільш виражений антикетогенний ефект у порівнянні з іншими цукроспиртами і вуглеводами [1, 5, 6, 9]. Висловлено кілька припущень про можливий механізм цього ефекту.

1. Метаболізуючись по пентозофосфатному шляху без участі інсуліну, ксилітол сприяє нагромадженню гліцерофосфату, який бере участь у синтезі тригліцеридів і втягує в цей процес НЕЖК. При цьому їхнє окиснювання в ацетил-КоА знижується.

2. При метаболізмі ксилітолу по пентозофосфатному шляху підвищується утворення НАДФН, що знижує вміст ацетил-КоА, стимулюючи з нього синтез жирних кислот.

3. Підвищуючи інтенсивність гліколізу, ксилітол сприяє посиленню утворення піровиноградної кислоти, яка перетворюється на оксалоацетат, що сприяє окиснюванню ацетил-КоА в циклі Кребса.

4. Ксилітол, на відміну від глюкози, зменшує окиснення НЕЖК, знижуючи вміст ацетил-КоА.

5. Ксилітол сприяє посиленню глікогенутворення в печінці, що знижує розпад жирів і їхнє надходження з тканин [6].

Ці метаболічні ефекти ксилітолу мають особливо важливе значення при стресовому обміні речовин, що виникає в дитини з важкою інфекційною патологією. Максимальна швидкість утилізації ксилітолу складає 0,125 г/кг маси тіла на годину, однак при стресі вона підвищується до 0,5-0,7 г/кг маси тіла на годину. Крім того, він поліпшує коефіцієнт асиміляції глюкози при стресі [5, 6].

Нашу увагу викликав 5% розчин ксилітолу у вигляді офіційного препарату “Ксилат”. Крім 50 м ксилітолу у 1 л розчину міститься 134,4 ммоль Na^+ , 4,0 ммоль K^+ , 0,9 ммоль Ca^{++} , 1,1 ммоль Mg^{++} , 110,6 ммоль Cl^- і 31,7 ммоль NH_3COO^- . Використання розчину ксилітолу у вигляді препарату “Ксилат” має також кілька позитивних моментів:

- “Ксилат” є збалансованим поліелектролітним розчином, що дозволяє в процесі інфузійної терапії попереджати і корегувати електролітні порушення;
- до складу препарату “Ксилат” входить ацетатний буфер, що сприяє відновленню бікарбонатного резерву організму, який виснажується при нейтралізації кетокислот.

Усі перераховані вище особливості метаболізму ксилітолу послужили теоретичним обґрунтуванням для використання препарату “Ксилат” для патогенетичної терапії АС у дітей при важкій інфекційній патології. Однак у доступній нам літературі ми не зустріли даних про його застосування в інтенсивній терапії АС. Нами було проведено дослідження з використання препарату “Ксилат” у дітей з АС на тлі важкої інфекційної патології з метою оцінки його ефективності і безпеки.

Матеріали та методи

Було обстежено 40 дітей, які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні з різними інфекційними захворюваннями, що супроводжувалися розвитком АС. Середній вік хворих склав $29,6 \pm 2,7$ міс, з них дівчаток було 23 (57,5%), хлопчиків — 17 (42,5%). Важкі форми кишкової інфекції спостерігалися у 18 дітей (45%), інфекційні захворювання органів дихання — у 14 дітей (35%), нейроінфекції — у 8 хворих (20%). Діти надходили до ВІТ на $2,8 \pm 0,2$ добу від початку захворювання. 28 дітей (70%) надійшли з дому, 12 (30%) були переведені з інших лікувальних установ. За даними анамнезу однократна блю-

Таблиця 1

Біохімічні показники у хворих на етапах інтенсивної терапії (M±m, n=40)

Показник	При надходженні	2-а доба	3-я доба	4-а доба	7-а доба
Hb, г/л	121,8±2,8	108,6±2,9**	103,5±3,0***	109,0±4,9*	114,9±1,2
Ht, %	35,4±0,7	31,9±0,7**	31,2±0,8***	29,3±0,9***	34,0±0,2
Загальний білок, г/л	64,6±1,5	55,4±1,6***	52,6±1,9***	51,9±1,3***	68,3±7,7
Сечовина сироватки, ммоль/л	5,8±0,2	4,8±0,1	5,1±0,2	5,1±0,2	5,3±0,1
Na ⁺ , ммоль/л	142,9±1,1	142,4±1,0	140,5±2,0	138,0±2,4	139,1±0,1
K ⁺ , ммоль/л	4,6±0,1	4,2±0,1	4,4±0,2	4,6±0,2	4,5±0,1
Ca ⁺⁺ іон., ммоль/л	1,2±0,02	1,2±0,02	1,2±0,02	1,2±0,03	1,3±0,2
Cl ⁻ , ммоль/л	101,3±0,9	101,0±0,9	100,0±1,9	101,2±1,0	102,0±0,1

Примітки:

- 1) * — p<0,05;
- 2) ** — p<0,01;
- 3) *** — p<0,001 у порівнянні з показником при надходженні.

Таблиця 2

Динаміка кетонурії (ммоль/л) у хворих у групах на етапах інтенсивної терапії (M±m, n=40)

При надходженні	Через 12 год	2-а доба	3-я доба	4-а доба	5-а доба	6-а доба
9,79±1,42###	6,5±1,23###	3,08±0,1***##	0,63±0,29***	0,3±0,17***	0,03±0,03***	0

Примітки:

- 1) * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 у порівнянні з показником при надходженні;
- 2) # — p<0,05; ## — p<0,01; ### — p<0,001 у порівнянні з нормою (0,3±0,05 ммоль/л).

вота відзначалася в 8 дітей (20%), багаторазова — у 24 (60%) хворих. При надходженні до ВІТ у 37 дітей (92,5%) відзначалися ознаки дегідратації. Дефіцит маси тіла склав 8,0±0,4%, що відповідало зневодненню середнього ступеня важкості.

При надходженні до ВІТ і на етапах інтенсивної терапії проводилося визначення показників електролітів плазми (Na⁺, K⁺, іонізований Ca⁺⁺) аналізатором AVL-998-4 (Австрія), рівень Cl⁻ плазми визначався меркурометричним методом. Показники кислотно-основного стану (КОС) (рН, стандартний бікарбонат — HCO₃⁻, дефіцит основ — ВЕ, буферні підстави — ВВ) визначалися за допомогою аналізатора AVL-995 (Австрія). Аніонний інтервал (Аіур) розраховувався за формулою:

$$A_{iur} = Na^{+} - Cl^{-} - HCO_{3}^{-}$$

Рівень лактату венозної крові визначався ензиматичним колориметричним методом (діагностичний набір "Ольвекс діагностикум").

Рівень гемоглобіну (Hb) визначався колориметричним методом, гематокритне число (Ht) вимірялося шляхом центрифугування гепаринізованої крові, загальний білок сироватки визначався біуретовим методом, сечовина сироватки — кольоровою реакцією з діазоацетилмоноксимом. Рівень кетонівих тіл і глюкози в сечі визначався напівкількісним методом за допомогою діагностичних смужок "DIAPHAN[®]" (Pliva). Рівень глікемії визначався аналізатором "Ексан-Г". Отримані результати оброблені за допомогою пакета програм "Statistica 6". Вірогідність відмінностей оцінювалася за критерієм t (Стьюдента).

Усім хворим проводилася етіотропна антибактеріальна терапія, яка відповідала нозологічній формі захворювання. Для проведення інфузійної терапії (ІТ) забезпечувався периферичний венозний доступ шляхом катетеризації вени катетером "Venilon". Заповнення дефіциту рідини проводилося сольовими розчинами про-

тягом 6-8 годин, і далі обсяг рідини призначався відповідно до фізіологічної потреби та з урахуванням поточних патологічних втрат. До складу ІТ з моменту надходження до ВІТ входив препарат "Ксилат" у дозі 20 мл/кг маси тіла на добу і 5% розчин глюкози в дозі 60 мл/кг маси тіла на добу шляхом постійної інфузії через інфузомат.

Результати та їх обговорення

При надходженні до ВІТ показники Hb, Ht і загального білка сироватки крові у хворих вірогідно від норми не відрізнялися (p>0,05). Після усунення проявів дегідратації в результаті гемодіюції на 2-у, 3-ю, 4-у добу спостереження рівень Hb, Ht і загального білка сироватки крові у хворих вірогідно знижувався у порівнянні з показниками при надходженні (p<0,05). Після припинення ІТ на 7-у добу спостереження у хворих відбувалася нормалізація цих показників.

Таблиця 3

Показники кислотно-основного стану у хворих на етапах інтенсивної терапії (M±m, n=40)

Показник	При надходженні	2-а доба	3-я доба	Норма
pH	7,32±0,02*	7,37±0,01	7,4±0,04	7,39±0,02
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	18,4±1,5*	19,0±0,9*	22,3±0,5	22,0±0,3
ВВ, ммоль/л	41,2±1,7*	42,1±0,8*	45,2±0,6	45,9±0,4
ВЕ, ммоль/л	-6,1±1,7*	-4,4±0,8*	-1,0±0,6	-1,3±0,3
Лактат, ммоль/л	2,0±0,4	1,8±0,3	1,6±0,4	1,6±3,5
Агир, ммоль/л	22,3±2,1**	22,1±1,7**	15,7±0,2	13,5±1,5

Примітки:

1) * — p<0,05;

2) ** — p<0,01 у порівнянні з нормою.

Таблиця 4

Динаміка глюкозурії (ммоль/л) у хворих у групах на етапах інтенсивної терапії (M±m, n=40)

При надходженні	Через 12 год	2-а доба	3-я доба	4-а доба	5-а доба	6-а доба
2,7±1,2*	0,5±0,4	0,4±0,4	0,3±0,1	0	0	0

Примітка. * — p<0,001 у порівнянні з нормою (0,5±0,05ммоль/л)

Показники електролітів сироватки в процесі ІТ препаратом “Ксилат” і 5% розчином глюкози вірогідно не змінювалися і не відрізнялися від норми (p>0,05) (табл. 1).

При надходженні до ВІТ рівень кетонових тіл у сечі у хворих був вірогідно вище норми (p<0,001) і склав 9,79±1,42 ммоль/л.

На тлі проведеної терапії у хворих рівень кетонурії вірогідно знижувався в порівнянні з показником при надходженні до ВІТ на 2-у добу (p<0,001), а на 3-ю добу від норми вірогідно не відрізнявся (p>0,05) (табл. 2).

При надходженні у хворих відзначався декомпенсований метаболічний ацидоз (рівень pH вірогідно відрізнявся від норми, p<0,05) з вірогідно збільшеним аніонним інтервалом (p<0,01). Вміст HCO₃⁻, ВЕ, ВВ був достовірно нижчим від норми (p<0,05). Рівень лактату венозної крові вірогідно від норми не відрізнявся (p>0,05), що дало підставу зв'язувати порушення КОС у хворих з накопиченням кетонових тіл у крові. На 2-у добу терапії зберігалася достовірне зниження показ-

ників HCO₃⁻, ВЕ, ВВ, Агир щодо норми (p<0,05), однак у результаті розвитку компенсаторних механізмів показник pH вірогідно від норми не відрізнявся (p>0,05). На 3-ю добу терапії всі досліджувані показники КОС вірогідно не відрізнялися від норми (p>0,05) (табл. 3).

Рівень глікемії у хворих при надходженні до ВІТ і на етапах ІТ вірогідно не відрізнявся від норми (p>0,05). Однак, незважаючи на відсутність гіперглікемії, у хворих при надходженні відзначалася глюкозурія. ІТ із включенням розчину “Ксилат” і 5% розчину глюкози сприяла зменшенню ступеня глюкозурії вже через 12 год (p>0,05), що можна пов'язати як з підвищенням асиміляції глюкози на тлі інфузії ксилітолу при стресі, так і з поліпшенням реабсорбційної функції каналців нирок (табл. 4).

При проведенні ІТ АС у дітей з важкою інфекційною патологією з використанням препарату “Ксилат” у дозі 20 мл/кг маси тіла на добу шляхом постійної інфузії через інфузомат побічних ефектів відзначено не було.

ВИСНОВКИ

1. Ацетонемічні стани в дітей з важкою інфекційною патологією супроводжуються розвитком дегідратації, декомпенсованим метаболічним ацидозом зі збільшеним аніонним інтервалом, обумовленим накопиченням кетонових тіл у крові. Рівень кетонурії перевищує верхню границю норми більше ніж у 25 разів.

2. Інфузійна терапія ацетонемічних станів у дітей з використанням препарату “Ксилат” у дозі 20 мл/кг маси тіла на добу і 5% розчину глюкози в дозі 60 мл/кг маси тіла на добу не супроводжується розвитком порушень водно-електролітного балансу.

3. Інфузійна терапія ацетонемічних станів у дітей з використанням препарату “Ксилат” у дозі 20 мл/кг маси тіла на добу і 5% розчину глюкози в дозі 60 мл/кг маси тіла на добу сприяє припиненню кетогенезу і повній нормалізації показників кислотно-основного стану до 3-ої доби лікування. Глюкозурія припиняється вже через 12 год, а кетонурія — до 3-ої доби інтенсивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. *Инфузионная терапия. Теория и практика.* — К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы патохимии.* — С.Пб.: Элби-С.Пб., 2000. — 687 с.
3. Казак С., Бекетова Г. // *Ліки України.* — 2005. — №1. — С. 83-86.
4. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия: Пер. с нем. / Под ред. П.Д.Решетова.* — М.: Мир, 2000. — 469 с.
5. Кондрацький Б.О., Миндюк М.В., Тушницький О.М. та ін. // *Тез. докл. конф. "Сучасні проблеми трансфізіології"*, 6-9 жовтня 2003 р. — Х.: НТМТ, 2004. — С. 221-227.
6. Корпачев В.В. *Сахара и сахарозаменители.* — К.: Книга плюс, 2004. — 320 с.
7. Курило Л.В. // *Medicus Amicus.* — 2002. — №5. — С. 4-7.
8. Полин Р.-А, Дитмар М.-Ф. *Секреты педиатрии: Пер. с англ. / Под ред. Н.Н.Володина, А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева.* — М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ", 1999. — 783 с.
9. Чепкий Л.П. // *Мистецтво лікування.* — 2005. — №3. — С.84-86.
10. Abu-Arafah I., Russell G. // *Arch. Dis. Child.* — 1995. — №5. — P. 413-417.
11. Greet Van den Berghe // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 1187-1195.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (0572) 97-41-81.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 21.03.2006 р.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ “ТІОЦЕТАМ”

О.А.Козьолкін, А.М.Черкез*, С.О.Козьолкіна, О.О.Лісова**, Г.В.Риндіна**

Запорізький державний медичний університет
9-та міська клінічна лікарня, м. Запоріжжя*
6-та міська клінічна лікарня, м. Запоріжжя**

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія; комплексне лікування; тіоцетам

У клініці нервових хвороб Запорізького державного медичного університету і у неврологічному відділенні 9-ої міської клінічної лікарні м. Запоріжжя проведено комплексне обстеження і лікування 65 хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (I-III стадій). Хворим основної групи (42 особи, 64,6%) проводилася комплексна терапія з застосуванням препарату “Тіоцетам”, а в групу порівняння ввійшли 23 хворих (35,4%), яким тіоцетам не призначався. У хворих обох клінічних груп неврологічна семіотика і ступінь її виразності відповідали стадії захворювання та істотно визначали результативність лікування. Найбільший терапевтичний ефект комплексного лікування із застосуванням тіоцетаму був досягнутий у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією I і II стадій. Препарат добре переносився і не викликав побічних ефектів. Було показано, що включення тіоцетаму в комплексну терапію сприяє позитивній динаміці клініко-неврологічних об’єктивних і суб’єктивних розладів, а також поліпшенню когнітивних функцій.

Однією з важливих проблем сучасної ангіоневрології є діагностика і лікування цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). Це обумовлено зростанням захворюваності і поширеності ЦВЗ в Україні і Запорізькому регіоні [3, 7]. Дані про поширеність ЦВЗ у Запорізькому регіоні представлені в табл. 1.

Як видно з представленої табл. 1, за останні три роки спостерігається зростання захворюваності ЦВЗ.

Одним з різновидів ЦВЗ є дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕП), представлена в різних вікових групах з різною частотою в залежності від стадії захворювання [3, 9].

Актуальність ДЕП полягає в тому, що вона, схоже, поєднує різні форми порушення мозково-

го кровообігу від його початкових проявів до гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) і класифікується як ДЕП I-II-III стадії [3, 11, 12]. Своєчасна діагностика ДЕП I-II стадії і проведення адекватної програмної терапії сприяють зменшенню прогресування захворювання і зниженню ризику розвитку ГПМК. У відношенні хворих з ДЕП I і II стадій повинні проводитися комплексні заходи для первинної профілактики ГПМК із впливом на відповідні фактори [4, 6, 8, 10].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених питанням діагностики і лікування ДЕП, проведені комплексні лікувально-реабілітаційні заходи не завжди дозволяють стабілізувати процес. Тому розробка і впровадження

нових лікувальних комплексів з використанням фармакопрепаратів, які дозволяють підвищити ефективність проведеного лікування, є своєчасним і актуальним.

Ми поставили мету — визначити ефективність препарату “Тіоцетам” у комплексному лікуванні хворих на ДЕП I-III стадій за динамікою клініко-неврологічних показників.

Для досягнення мети були висунуті наступні задачі:

1. Вивчити особливості клініко-неврологічних показників і когнітивних розладів у хворих з ДЕП на різних стадіях захворювання.

2. Провести комплексне лікування хворих з ДЕП I-III стадій з використанням препарату “Тіоцетам”.

3. Визначити динаміку клініко-неврологічних показників, суб’єктивних даних і когнітивних розладів на тлі комплексного лікування з використанням препарату “Тіоцетам”.

4. Провести порівняльний аналіз ефективності комплексного лі-

О.А.Козьолкін — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету

А.М.Черкез — лікар-невролог 9-ої міської клінічної лікарні (м. Запоріжжя)

О.О.Лісова — лікар-ординатор 6-ої міської клінічної лікарні (м. Запоріжжя)

Таблиця 1

Показники поширеності і захворюваності на цереброваскулярні захворювання у Запорізькому регіоні 2002-2004 рр.

	ЦВЗ						ЦВЗ з гіпертонією					
	2002		2003		2004		2002		2003		2004	
	Абсол. числа	Р З	Абсол. числа	Р З	Абсол. числа	Р З	Абсол. числа	Р З	Абсол. числа	Р З	Абсол. числа	Р З
Запоріжжя	79032	1199	78865	1142	80472	1210,7	55149	8372	57916	8387,7	58600	8816
Вперше виявлено	4568	693,5	4421	640,4	3809	573,0	2589	393	2085	302,0	1762	265,1

кування ДЕП з використанням препарату "Тіоцетам" і без нього.

Матеріали та методи

У клініці нервових хвороб Запорізького державного медичного університету і неврологічному відділенні 9-ої міської клінічної лікарні м. Запоріжжя були проведені комплексне обстеження і лікування 65 хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, з них у 11 осіб (17,0%) діагностована ДЕП I стадії, у 41 особи (63,0%) — ДЕП II стадії та у 13 хворих (20,0%) — ДЕП III стадії. Хворі з ДЕП II і III стадій склали 83,0%. Усі хворі були розподілені на дві клінічні групи: у першу ввійшли 42 пацієнти (64,6%), яким у комплексному лікуванні застосовувався препарат "Тіоцетам" (АТ "Галичфарма"), а другу групу склали 23 хворих (35,4%), які одержували аналогічне лікування, але без використання тіоцетама.

Фармакологічний ефект тіоцетама обумовлюється взаємопотенціуючою дією тіотриазоліну і пірацетама. Препарат виявляє протиішемічні, антиоксидантні, мембраностимулюючі і ноотропні властивості. Позитивно впливає на метаболічні процеси в ЦНС, стимулюючи обмін макроергічних сполук. Тіоцетам здатний прискорювати окиснювання глюкози в реакціях аеробного та анаеробного окиснювання, нормалізувати біоенергетичні процеси, підвищувати фонд АТФ, стабілізувати метаболізм у тканинах мозку. Тіоцетам перешкоджає утворенню активних форм кисню, активує антиоксидантну систему ферментів, особливо супероксиддисмутазу, гальмує вільнорадикальні проце-

си в тканинах мозку при ішемії, поліпшує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу та ішемії. Регулює споживання глюкози і кисню мозковою тканиною, поліпшує кровопостачання головного мозку, процес міжнейрональної передачі імпульсів, стимулює регенерацію ушкоджених нейронів [1, 2].

Пірацетам інгібує агрегацію активованих тромбоцитів і відновлює конфігураційні властивості зовнішньої мембрани ригідних еритроцитів, а також здатність останніх до пасажу через судини мікроциркуляторного русла. Препарат нормалізує співвідношення АТФ і АДФ, підвищує активність фосфоліпази А, стимулює пластичні і біоенергетичні процеси в нервовій тканині, прискорює контакти між нейронами та обмін нейромедіаторів. Він підсилює синтез ядерної РНК у головному мозку; поліпшує реологічні властивості крові; гальмує агрегацію тромбоцитів; оптимізує споживання кисню і глюкози при недоліках кровопостачання і гострій церебральній ішемії у хворих з деменцією; знижує виразність вестибулярного ністагму; не чинить судинозужувальну дію.

Препарат поліпшує інтегративну і когнітивну діяльність мозку, сприяє процесу навчання, усуває амнезію, підвищує показники короткочасної і довгострокової пам'яті. Тіоцетам усуває наслідки стресу (почуття тривоги, фобії, депресії, порушення сну).

При прийомі внутрішньо тіоцетам добре всмоктується, проникаючи в різні органи і тканини,

у тому числі й у тканини головного мозку. Пірацетам практично не метаболізується в організмі і виводиться нирками. Тіотриазолін метаболізується в печінці і виводиться нирками [5, 6].

Розподіл хворих по статі був наступним: усього з 65 осіб чоловіків виявилось 30 (46,1%), а жінок — 35 (53,9%). У першій групі ці показники склали відповідно 18 (42,8%) і 24 (57,2%), а в другій 10 (43,4%) і 13 (56,6%). Віковий діапазон хворих коливався від 31 до 67 років, при цьому віком від 31 до 40 років було 3 хворих (4,6%), від 41 до 50 — 34 хворих (52,3%), від 51 до 60 — 8 осіб (12,3%), старше 60 років — 20 хворих (30,8%). Середній вік хворих склав $50,8 \pm 2,45$ роки.

При аналізі етіологічних факторів нами було визначено, що ДЕП атеросклеротичного генезу була в 16 хворих (24,6%), ДЕП гіпертонічного генезу — у 7 хворих (10,8%) і ДЕП атеросклеротичного і гіпертонічного генезу діагностована у 42 хворих (64,6%).

Базисна терапія дисциркуляторної енцефалопатії включала загальноприйнятні схеми лікування з використанням тканинних метаболітів, ноотропів, венотоніків, антиагрегантів, вітамінів групи В. Препарат "Тіоцетам" в таблетках (пірацетам 200 мг + тіотриазолін 50 мг) застосовувався для лікування хворих першої групи по 2 таблетки 3 рази на день протягом трьох-чотирьох тижнів.

Результати та їх обговорення

На тлі проведеної терапії ми оцінювали наступні показники до і після лікування: динаміку суб'єк-

Таблиця 2

Динаміка клініко-неврологічних показників під впливом лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією I-III ст. (n=65)

Скарги	1-а група з тіоцетамом, n=42		2-а група без тіоцетаму, n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Головний біль	39 (92,8%)	8 (19,0%)	20 (95,3%)	11 (52,3%)
Запаморочення	41 (97,6%)	7 (16,2%)	21 (100%)	12 (57,1%)
Загальна слабкість	16 (38,1%)	3 (7,1%)	7 (33,3%)	4 (19,0%)
Зниження пам'яті та уваги	35 (83,3%)	4 (9,7%)	17 (80,9%)	9 (42,8%)
Хиткість при ходінні	38 (90,4%)	2 (4,7%)	19 (90,4%)	10 (47,6%)
Шум у голові	15 (35,7%)	1 (2,4%)	8 (38,1%)	3 (14,2%)
Вестибуло-атактичний синдром	40 (95,2%)	13 (30,9%)	20 (95,3%)	17 (80,9%)
Цефалгічний синдром	39 (92,8%)	8 (19,0%)	20 (95,3%)	11 (52,3%)
Лікворно-гіпертензивний синдром	38 (90,4%)	4 (9,7%)	19 (90,4%)	6 (28,6%)
Цереброастенічний синдром	35 (83,3%)	4 (9,7%)	17 (80,9%)	9 (42,8%)
Пірамідний синдром	22 (52,3%)	9 (21,4%)	12 (57,1%)	10 (47,6%)
Руховий дефіцит (у хворих з ДЕП III)	6 (14,2%)	3 (7,1%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)
Когнітивні функції по шкалі Векслера:				
Пряме запам'ятовування	37,7±2,6 p<0,05	44±2,9 p<0,05	32,7±2,8 p<0,05	35,4±3,1 p<0,05
Зворотне запам'ятовування	25,5±3,2 p<0,05	31,8±2,7 p<0,05	23±3,2 p<0,05	2,6±2,9 p<0,05

тивних відчуттів пацієнтів; зміни неврологічного статусу; оцінку когнітивних функцій по шкалі пам'яті Векслера.

Динаміка клініко-неврологічних показників під впливом лікування у хворих першої і другої групи представлена в табл. 2.

Як видно з представлених у табл. 2 даних, у хворих першої групи відзначається краща динаміка як об'єктивних, так і суб'єктивних показників у порівнянні з другою групою хворих.

У результаті проведеного лікування виявилось, що аналізовані показники були краще в першій групі хворих (які застосовували тіоцетам) — значне поліпшення було у 24 хворих (57,1%), поліпшення — у 12 хворих (28,6%), незначне поліпшення — у 6 хворих (14,3%). При

цьому у хворих другої групи (не приймали тіоцетам) ці показники були відповідно 11 (47,8%), 5 (21,7%), 7 осіб (30,5%).

Таким чином, проведене дослідження показало ефективність і доцільність включення в комплексну терапію хворих з дисциркуляторною енцефалопатією I-III стадій препарату "Тіоцетам" і може бути рекомендоване для широкого використання в клінічній практиці і дозволило зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Проведене комплексне обстеження і лікування хворих з ДЕП свідчило про те, що неврологічна семіотика і ступінь її виразності відповідали стадії захворювання і прямо впливали на регрес неврологічних розладів під впливом лікування.

2. Включення в комплексне лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією препарату "Тіоцетам" сприяє підвищенню його ефективності, більш вираженої у пацієнтів з I і II стадією захворювання.

3. Препарат "Тіоцетам" добре переноситься хворими з ДЕП і не викликає побічних ефектів, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування.

4. Проведений порівняльний аналіз ефективності комплексного лікування хворих з ДЕП у групах із застосуванням препарату "Тіоцетам" і без нього показує, що використання тіоцетаму сприяє позитивній динаміці клініко-неврологічних об'єктивних і суб'єктивних розладів, а також поліпшенню когнітивних функцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беліничев І.Ф., Волошин М.А., Мазур І.А. та ін. // *Експеримент. і клин. физиол. і біохімія.* — 2002. — №1. — С. 7-14.
2. Бурчинский С.Г. // *Журн. практ. врача.* — 2003. — №1. — С. 63-68.
3. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. // *Мистецтво лікування.* — 2004. — №5 (11). — С. 36-39.
4. Гусев Е.И. // *Журн. неврол. і психіатрії.* — 2003. — №9. — С. 3-6.

5. Дзяк Л.Я. Патогенетическое обоснование применения препарата “Ноотрил” в лечении последствий ЧМТ //Матер. II Всеросс. съезда фармакол. — М., 2002. — С. 161-162.
6. Козелкин А.А. Ноотрил в терапии острых нарушений мозгового кровообращения //Матер. II Нац. съезда фармац. Украины. — Х., 2001. — С. 674-675.
7. Козелкин А.А. //Запорожский мед. журн. — 2003. — №2-3 (18). — С. 111-115.
8. Кузнецова С., Ковальов В., Воробей М. //Ліки України. — 2005. — №2 (91). — С. 73-77.
9. Соколова Л. //Ліки України. — 2005. — №3 (95). — С. 113-115.
10. Kokmen E., Whisnant J.P. //Neurolog. — 1996. — Vol. 46. — P. 154-159.
11. Ulla Andin, Lars Gustafson, Ulla Passant, Arne Brun. //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 19. — P. 222-228.
12. Samantha Galluzzi, Ching-Fan Sheu, Orazio Zanetti, Giovanni B. Frisoni //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 19. — P. 196-203.

Адреса для листування: 69035, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26. Тел. (0612) 34-95-35.
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 03.04.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “Мілдронат” (р-н д/і 10% по 5 мл в амп.) виробництва “Grindex”, Латвія

Хворій П. (71 рік) на ІХС: стабільна стенокардія, атеросклеротичний кардіосклероз був призначений мілдронат (внутрішньовенно 5 мл один раз на добу). На другу добу після першого введення у неї розвинулось збудження, свербіж, тахікардія. Також хвора приймала нітросорбід. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли самостійно без наслідків.

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 “Абактал” (табл., в/о по 400 мг) виробництва “Lek d. d.”, Словенія

Хворій М. (39 років) для загоєння рани на пальці правої ноги після оперативного втручання був призначений абактал (одноразово 400 мг перорально). Через 50 хв після прийому абакталу у неї виникли: сильний свербіж шкіри тіла, порушення дихання, оніміння губ і язика, слабкість, підвищення артеріального тиску до 140/90 мм рт. ст. (при нормі 120/80 мм рт. ст.). Після застосування вугілля активованого, діазоліну, димедролу, преднізолону прояви небажаної реакції зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва 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.

ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н.І.Гудзь

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: перитонеальний діаліз; хронічна ниркова недостатність; перитонеальні діалізні розчини; глюкоза; осмотично активні речовини

Узагальнені літературні дані щодо застосування розчинів для перитонеального діалізу (ПД) в лікуванні хронічної ниркової недостатності. Показано, що у світовій медичній практиці використовуються розчини для ПД, які відрізняються між собою осмотично активною речовиною (такою як глюкоза, її полімери, амінокислоти, сульфати хондроїтину та його похідні, гіалуринова кислота, продукти її деполімеризації, продукти хімічного перетворення інших глікозаміногліканів, ацетильовані і діацетильовані аміноцукри або їх комбінації), її концентрацією, електролітним складом (наявністю чи відсутністю іонів калію, високим чи низьким вмістом іонів кальцію, магнію, вмістом хлорид-, лактат-, гідрокарбонат-іонів) та рН. Показані переваги і недоліки перитонеальних діалізних розчинів, які відрізняються осмотично активною речовиною. Коротко представлені власні маркетингові і технологічні дослідження глюкозолактатних розчинів для ПД. В Україні зареєстровано вісім закордонних розчинів для ПД, які є глюкозолактатними. Показано, що при розробці технології глюкозовмісних розчинів для ПД необхідно підібрати такі умови, які найменше сприяють утворенню продуктів термодеструкції глюкози.

Поширення хронічної ниркової недостатності (ХНН) переважно серед осіб працездатного віку, її здатність ускладнювати і обтяжувати перебіг хвороб інших органів та систем, а в багатьох випадках призводити до інвалідності та смерті, рівень яких зростає з роками, прискорення розвитку ХНН при гломерулонефриті зумовили актуальність досліджень зі створення вітчизняних лікарських засобів для лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. На цій стадії в світовій медичній практиці використовуються такі активні методи замісної ниркової терапії (ЗНТ), як гемодіаліз, перитонеальний діаліз (ПД) або пересадження нирки. ПД в Україні практично не використовується.

Створення розчинів для ПД поряд з інтенсифікацією впровад-

ження методик ПД дасть можливість запровадити цей метод лікування у вітчизняну нефрологічну практику і значно покращити ситуацію з наданням нефрологічної допомоги методами ЗНТ в умовах дефіциту гемодіалізних місць. Варто зауважити, що країни, які мають фінансові труднощі із забезпеченням достатньої кількості гемодіалізних місць, широко запровадили ПД [5, 6, 14]. У зв'язку з цим Академія медичних наук України і МОЗ України регламентували протягом 2003-2004 рр. запровадження в медичну практику ПД як такого, що підвищить забезпечення замісним лікуванням хворих на ХНН [5].

При ПД очеревина служить природною селективно проникною обмінною мембраною, через яку з організму за допомогою діалізного розчину екстраєнально мож-

на виводити надлишок води, електролітів, продукти метаболізму і токсини, що нагромаджуються в крові пацієнтів з гострою або нирковою недостатністю в термінальній стадії [1, 8, 13, 18].

У всьому світі біля 130 000 пацієнтів лікуються ПД, що становить 15% від діалізної популяції [5]. Зокрема, у Європі ПД отримують 10-20% пацієнтів з ХНН, які перебувають на діалізі [13]. В Австралії ця цифра досягла 33% [12]. Сьогодні всі країни колишнього соцтабору мають національні програми розвитку ПД. У країнах Балтії метод використовується досить широко. В Естонії до 50% пацієнтів усієї діалізної популяції лікуються ПД. Білорусія та Росія також активно впроваджують цей метод. Зокрема, Росія почала використовувати ПД з 1995 року, і на сьогодні ПД використовується у 24 діалізних центрах, що становить 10% від їх загальної кількості. У цій країні 5% хворих з термінальною ХНН отримують ПД. В Україні лише 1% таких пацієнтів отримує ПД

Н.І.Гудзь — канд. фарм. наук, заступник директора з якості, науковий співробітник у галузі фармації дочірнього підприємства "Львівдіалік" Державної акціонерної компанії "Укрмедпром", асистент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

[5, 14]. Методика ПД застосовується в АР Крим, м. Києві і Харкові, запроваджується у Запоріжжі [6].

Однією з причин низького рівня використання ПД в Україні є відсутність розчинів для ПД вітчизняного виробництва, викликана, зокрема, відсутністю фармацевтичної розробки.

До вересня 2004 р. на фармацевтичному ринку України були відсутні розчини для ПД закордонного виробництва. У серпні 2004 р. німецька фірма-виробник "Фрезеніус Медікал Кеа Дойчланд Гмбх" зареєструвала 3 розчини для ПД під назвою КАПД 2, КАПД 3 і КАПД 4, які вміщують іони натрію, кальцію, магнію, хлорид-іони, 35 ммоль/л лактат-іонів та відповідно 1,5%, 4,25% і 2,3% глюкози безводної. Італійська фірма-виробник "Біосол С.п.А" зареєструвала 5 лікарських засобів для ПД під назвою "Гамбросол 10Н", "Гамбросол 10Л", "Гамбросол 10М", "Гамбросол тріо 40", "Гамбросол тріо 10". Перші три лікарські засоби вміщують іони натрію, кальцію, магнію, хлорид-іони, 40 ммоль/л лактат-іонів та відповідно 1,5%, 2,5% і 4,0% глюкози безводної. Цікавою специфікою лікарського засобу "Гамбросол тріо 40" є те, що до його складу входить три розчини, які при певному змішуванні між собою (перший з третім, другий з третім або перший з другим і третім) дають можливість отримати розчин з потрібною для пацієнта концентрацією глюкози.

Варто зауважити, що за кордоном багато запатентованих розчинів для ПД представлені двома-трьома розчинами, які змішуються безпосередньо перед застосуванням. Такий технологічний прийом — представлення препарату у декількох лікарських формах — у більшості випадків використовується для усунення фармацевтичної несумісності компонентів перитонеальних діалізних розчинів [26, 27, 30].

В Україні під керівництвом проф. Р.С.Коритнюк (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика) проводить-

ся розробка складу, технології та нормативно-технічної документації на розчини для ПД як у скляній, так і у полімерній тарі [2, 7, 16].

У медичній практиці використовуються розчини для ПД, які відрізняються між собою осмотично активною речовиною, за рахунок якої відбувається ультрафільтрація (глюкоза, її полімери, зокрема ікодекстрин, амінокислоти тощо), її концентрацією, електролітним складом (наявністю чи відсутністю іонів калію, високим чи низьким вмістом іонів кальцію, магнію, вмістом хлорид-, лактат-, гідрокарбонат-іонів) та рН. Італійськими вченими запатентовані наступні альтернативні осмотичні агенти для перитонеальних діалізних розчинів: сульфати хондроїтину, продукти, отримані шляхом їх десульфування, хімічної або ензиматичної деполімеризації, гіалуронова кислота, продукти її деполімеризації, продукти хімічного перетворення інших глікозаміногліканів [22]. Канадськими вченими запатентовані розчини для ПД, у яких осмотичними агентами виступають ацетиловані і діацетиловані аміноцукри або їх комбінації, а метаболізуючими аніонами протикислотної дії є лактат, малат, ацетат або сукцинат у концентрації від 30 до 45 ммоль/л [10, 29].

Особливі характеристики такої осмотично активної речовини як ікодекстрин (полімер глюкози) допомагають активно збільшувати корисний час перебування розчину у черевній порожнині, а розчини на основі амінокислот дають можливість одночасно постачати необхідні речовини хворим з недостатністю харчування. Розчин на основі ікодекстрину викликає ультрафільтрацію, подібну до 3,86/4,25% глюкози під час 8-12 годин експозиції розчину у черевній порожнині і є більш ефективним при довшій експозиції у черевній порожнині, ніж розчин глюкози у пацієнтів з перехідним або перманентно високим відношенням креатиніну діалізат/плазма. Однак розчини на основі ікодекстрину призначаються один раз на добу, щоб

уникнути надмірної концентрації мальтози у плазмі [3].

Розчини, основними складовими яких є амінокислоти, можуть призначатися також тільки 1 раз на добу під час експозиції у черевній порожнині протягом 4-6 годин для усунення уремичних симптомів та метаболічного ацидозу [3, 23]. У Греції використовується розчин для ПД, що вміщує бікарбонат, незначну кількість динатрію цитрату і 10 незамінних амінокислот [25]. У Нідерландах проводилися дослідження з метою виявлення можливості поліпшення стану харчування і ліпідного профілю шляхом заміни 1 раз на добу перитонеального глюкозного розчину на амінокислотний розчин з концентрацією амінокислот 1,1%. Поряд із зменшенням у сироватці крові концентрації тригліцеридів, бутирилхолінестерази та жирової маси тіла така заміна призводила до збільшення рівня гомоцистеїну, який є фактором ризику виникнення атеросклерозу у хворих з уремією. Нідерландські вчені зробили висновок, що амінокислотний розчин для ПД, за рахунок захвату з нього метіоніну, призводить до зростання концентрації гомоцистеїну у плазмі, що применшує позитивні ефекти поліпшення ліпідного профілю і зниження жирової маси тіла. Тому для подолання цього побічного ефекту необхідно застосовувати розчини із зниженим вмістом метіоніну [32].

Стандартні глюкозолактатні розчини є базовими розчинами для ПД і вважаються вибором №1, але також можуть мати побічні ефекти та призводити до перитонеальних дисфункцій. Розчини з іншими осмотично активними речовинами можуть застосовуватися лише за спеціальними показаннями [3, 5].

Розчини для ПД на основі глюкози і натрію лактату повинні відповідати вимогам монографії Європейської фармакопеї "Розчини для перитонеального діалізу". Для проведення ПД призначаються стерильні апірогенні розчини різних композицій, які вміщують 1,5-4,35% моногідрату глюкози і

за електролітним складом подібні до плазми крові. Показник рН таких розчинів повинен знаходитися в межах від 5,0 до 6,5. За допомогою різних концентрацій глюкози досягаються певні рівні ультрафільтрації. За рівнем ультрафільтрації розчини для ПД поділяються на розчини з низькою, середньою і високою ультрафільтрацією. Вміст безводної глюкози відповідно становить 1,36-1,5%, 2,3-2,5% і 3,87-4,25%.

Розчини для ПД повинні бути адаптовані під організм конкретного пацієнта. При виборі складу діалізного розчину необхідно враховувати характер метаболічних порушень у пацієнтів з уремією, проникність перитонеальної мембрани, наявність супутніх захворювань, особливості харчування, терапевтичні аспекти. Для зменшення негативних наслідків перитоніту використовуються перитонеальні діалітичні розчини, які вміщують одну або більше спеціальних додаткових речовин, зокрема, хондроїтину сульфат для покращення проникності перитонеальної мембрани, продукти деградації гіалуронової кислоти, які сприяють регенерації перитонеального мезотелію без фіброзу [24]. Гемодіаліз і ПД впливають на фармакокінетику лікарських речовин, так як деякі з них піддаються елімінації в діалізуючі рідини. Тому, якщо хворий перебуває на діалізі, і є необхідність приймати ЛЗ, які піддаються елімінації через діалізуючі рідини, їх дозу необхідно збільшити на ту кількість, яка втрачається під час діалізу [4, 9]. Хворим, які приймають карбонати кальцію і магнію з метою зв'язування фосфатів для нормалізації діяльності навколощитоподібних залоз, вводять розчини без іонів магнію і з меншою концентрацією іонів кальцію [4]. У випадку цукрового діабету, гіпергідратації чи артеріальної гіпертонії використовуються розчини з дещо зміненим електролітним складом [13]. Оскільки під час ПД відбувається втрата білків, амінокислот та водорозчинних вітамінів, необхідно передбачити їх компенсацію [8, 13]. Тип, об'єм розчину та три-

валість його знаходження в черевній порожнині, методика і техніка ПД визначаються лікарем.

За кордоном постійно проводиться розробка нових розчинів для ПД та вивчаються недоліки існуючих, зокрема, вплив продуктів деградації глюкози глюкозовмісних розчинів на перитонеальну мембрану та причини виникнення ікодекстринових асептичних перитонітів тощо.

Оскільки постійний амбулаторний ПД все ширше використовується при термінальній стадії ниркової недостатності, хоча дає ускладнення у вигляді перитоніту, тайваньські вчені провели вивчення стабільності антибіотика широкого спектра дії цефазоліну у двох формулах діалізного розчину (перший — гепаринізований, другий — негепаринізований) Diapal PD-2, що вміщує 1,5% глюкози. Вчені зробили висновок, що цефазолін в концентрації 0,333 мг/мл залишається стабільним з гепарином і без гепарину при температурі 4°C протягом 20 діб, при 25°C — 11 діб, при 37°C — 24 год [31].

Останнім часом увага вчених прикута до вирішення проблем пролонгації адекватної функції перитонеальної мембрани. Відомо, що через 2-4 роки лікування ПД у перитонеальній мембрані різко збільшується ангиогенез, васкулопатія та фіброз, на її функцію серйозно впливають перитоніти. Явища структурних змін мембрани пов'язані саме з експозицією розчинів, які в якості осмоактивного агента містять глюкозу. При стерилізації розчину утворюються продукти деградації глюкози, які, в свою чергу, зв'язуючись з білками перитонеуму, збільшують концентрацію кінцевих продуктів гліколізу, що чинить дуже шкідливий вплив на структурно-функціональні властивості мембрани. Глюкозовмісні розчини зі зниженою концентрацією продуктів деградації глюкози (в експерименті) не впливають негативно на анатомо-фізіологічні властивості перитонеальної мембрани і тим самим подовжують час її ефективного функціонування [3, 5].

Японські вчені запатентували спосіб лікування ПД хворих з ХНН, який передбачає використання перитонеального діалізного розчину, що вміщує аденозинтрифосфат (АТФ) або натрію АТФ, та фізіологічний рівень глюкози (0,08-0,16%) перед введенням діалізного розчину, який містить глюкозу у високій концентрації (1000-4000 мг/дкл). Перитонеальний діалітичний розчин, який вміщує АТФ, застосовується як профілактичний і терапевтичний лікарський засіб для лікування пошкоджень мезотеліальних клітин очеревини, викликаних глюкозою [11].

У напрямку зменшення кількості біонесумісних продуктів у простерилізованому перитонеальному діалітичному розчині працюють зокрема італійські вчені, які запатентували перитонеальні діалітичні розчини, в яких осмотично активними агентами є такі термостабільні речовини в умовах автоклавування, як D-глюцитолі, глюконова кислота або алкілглікозиди. Ці речовини отримують у результаті реакцій редукції, оксидації або глікозилювання ікодекстрину [28].

Тому при розробці технології глюкозовмісних розчинів для ПД необхідно, в першу чергу, звернути увагу на процеси розкладення глюкози, вивчити вплив різних факторів, які впливають на її розкладення і стабільність, та підібрати такі умови, які б найменше сприяли утворенню продуктів термодеструкції глюкози.

Як свідчать дані літератури [15, 17, 19-21, 33, 34] та власні експериментальні дослідження [7, 16], на стабільність глюкозовмісних розчинів впливають різноманітні фактори, зокрема, кисень, рН, газова фаза, супутні компоненти, наявність антиоксидантів, режим стерилізації, температура зберігання, технологічні прийоми, тарозакупорювальні засоби і т.п. Тому для отримання стабільної лікарської форми необхідно досліджувати вплив різних чинників, які усувають дію дестабілізуючих факторів. Впливу температури уникнути неможливо, так як досліджувані розчини для ПД вміщу-

ють глюкозу і тому повинні піддаватися термічній стерилізації, оскільки є поживним середовищем для мікроорганізмів. Крім цього, як свідчать літературні джерела, теоретичні питання процесів розкладення і стабілізації глюкози складні і недостатньо вивчені. При підборі стабілізаторів для глюкозолактатних розчинів для ПД необхідно враховувати вузький діапазон рН таких розчинів (5,0-6,5), поліфункціональний хімічний характер глюкози, її термо-

лабільність, нестабільність як у кислому, так і в лужному середовищі, можливість розкладення глюкози різними шляхами. Як показали власні дослідження, додавання такого антиоксиданту як натрію метабісульфіт до глюкозолактатних розчинів зменшує ступінь термодеструкції глюкози, а підвищення температури стерилізації від 110 до 120°C, як і підвищення температури зберігання, суттєво збільшує ступінь її термодеструкції. Корегуючи рН та-

ких розчинів за допомогою відповідних допоміжних речовин, також можна досягнути зменшення ступеня термодеструкції глюкози.

Таким чином, розробка науково обґрунтованої технології глюкозолактатних розчинів для ПД, дослідження їх фізико-хімічних, біологічних та токсикологічних властивостей з метою розробки технологічної та аналітичної документації для аптечного виготовлення та промислового виробництва є актуальними.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.А. *Водно-электролитный и кислотно-основный баланс (краткое руководство) / Пер. с англ.* — С.Пб.: Невский диалект; М.: Изд-во БИНОМ, 1999. — 320 с.
2. Гудзь Н.І. // *Ліки України.* — 2003. — №5. — С. 59-61.
3. *Європейські рекомендації з кращої практики лікування методом перитонеального діалізу / Група експертів під керівництвом R.Krediet (Нідерланди). 2002 р. // Укр. журн. нефрол. та діалізу.* — 2004. — №2. — С. 68-70.
4. Кокот Ф. // *Новости фармац. и мед.* — 1997. — №3-4. — С. 55-58.
5. Колесник І.М. // *Укр. журн. нефрол. та діалізу.* — 2004. — №2. — С. 53-56.
6. Колесник М.О., Сайдакова Н.О. // *Укр. журн. нефрол. та діалізу.* — 2004. — №2. — С. 8-10.
7. Коритнюк Р.С., Мусянович В.М., Гудзь Н.І. *До питання створення розчину для перитонеального діалізу // Тез. докл. респуб. науч. конф. "Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины".* — Х., 2000. — С. 83-84.
8. Окорочков А.Н. *Лечение болезней внутренних органов.* — Т. 2. *Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек.* — М.: Мед. лит., 2000. — 608 с.
9. Орловски Т. // *Новости фармац. и мед.* — 1995. — №1. — С. 3-10.
10. Пат. 98103871 Росія, А 61 К 33/14. *Биосовместимый водный раствор для использования при непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе / Джордж Ву (Са), Пол Й.Там (Са), Иан В.Френч (Са).* — Оpubл.: 27.01.2000.
11. Пат. 2005119309 Росія, А 61 М 1/00. *Способ перитонеального диализа / Кирибаяси Кей (JP), Йориока Нориаки (JP).* — Оpubл. 20.01.2006.
12. *Руководство по нефрологии / Пер. с англ. под ред. Дж.А.Витворта, Дж.Р.Лоренса.* — М.: Медицина, 2000. — 480 с.
13. Рябов С.И. *Нефрология: Руководство для врачей.* — С.Пб.: СпецЛит, 2000. — 672 с.
14. Семидоцкая Ж.Д. // *Врачебная практика.* — 2001. — №2. — С. 4-8.
15. Терешкина О.И. *Новые аспекты контроля и стандартизации растворов глюкозы для инъекций: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Моск. мед. акад. им. И.М.Сеченова.* — М., 1990. — 24 с.
16. *Технологічні аспекти отримання розчину для перитонеального діалізу з глюкозою та лактатом / Н.І.Гудзь, Р.С.Коритнюк, В.М.Мусянович та ін. // Збір. наук. праць Української військово-медичної академії "Проблеми військової охорони здоров'я".* — 2000. — Вип. 6. — С. 60-63.
17. Титова А.В., Терешкина О.И., Исаева И.В. // *Фармация.* — 1988. — №4. — С. 84-88.
18. Шейман Дж.А. *Патофизиология почки.* — Изд. 2-е / Пер. с англ. — С.Пб.: Невский диалект; М.: Изд-во БИНОМ, 1999. — 158 с.
19. Furmanczyk Z., Zakrewski Z. // *Farm. Pol.* — 1986. — Vol. 42, №12. — S. 669-673.
20. Houminer Y., Patai S. // *Israel J. Chem.* — 1969. — Vol. 7, №4. — P. 513-524.

21. Houminer Y., Patai S. // *Israel J. Chem.* — 1969. — Vol. 7, №4. — P. 525-534.
22. Patent WO 98/01141, A 61 K 31/725. *Alternative osmotic agents and related solutions for peritoneal dialysis* / Bisio Antonella [IT]; Naggi Annamaria [IT]; Petrella Enrico [IT] et al. — Filed: 20.06.1997. — Date of patent: 15.01.1998.
23. Patent 5776503 US A 61 K 33/14. *Amino acid solutions for treatment of peritoneal dialysis patients* / Leo Martis, Long Grove, Michael R.Jones, Hawthorne Woods. — Filed: 24.07.1997. — Date of patent: 7.07.1998.
24. Patent 5955450 US A 61 K 31/70. *Peritoneal dialysis solutions and methods usable to minimize the injury and adverse physiological effects caused by peritonitis* / Andrzej Breborowich, Poznan, Poland; Dimitrios G.Oreopoulos, Etobicoke, Canada. — Filed: 16.08.1996. — Date of patent: 21.09.1999.
25. Patent EP 1 166 787 A2, A 61 K 33/10. *Stable amino acid based bicarbonate solutions for peritoneal dialysis and hemodialysis* / Yatzidis Hippocrates (GR). — Filed: 14.06.2001. — Date of patent: 02.01.2002.
26. Patent US 6689393 B1, A 61 K 33/00. *Solution, in particular for hemodialysis or peritoneal dialysis and a method of preparing same* / Thomas Knerr (DE). — Filed: 22.05.2000. — Date of patent: 10.02.2004.
27. Patent US 2004/0089604 A1, C 02 F 1/44. *Solution for peritoneal dialysis* / Thomas Zimmeck, Holenlockstedt (DE). — Filed: 18.04.2003. — Date of patent: 13.05.2004.
28. Patent US 2004/0192648 A1, A 61 K 31/718. *Peritoneal dialysis solution containing modified icodextrins* / Annamaria Naggi, Legnano [IT]; Enrico Petrella, Mirandora (Modena) [IT]; Giangiacomo Torri, Milano [IT]; Benito Casu, Milano [IT]. — Filed: 14.04.2004. — Date of patent: 30.09.2004.
29. Patent US 6812222 B1, A 61 K 31/70. *Biocompatible aqueous solution for use in continuous ambulatory peritoneal dialysis* / George W.U., North York (Ca); Paul Y.Tam, North York (Ca); Ian W.French, Caledon East (Ca). — Filed: 15.09.2000. — Date of patent: 02.11.2004.
30. Patent WO 2006/001962 A1, A 61 K 33/10. *Bicarbonate-based peritoneal dialysis solutions* / Degreve Bart [BE]; Gericke Marion [De]; Faist Dirk [Be]; Duponchelle Annick [BE]. — Filed: 18.05.2005.
31. *Stability of cefazolin in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solution* / Wu C.-C., Wong D.-P., Wong C.-Y., Lin Y.-F. // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2002. — Vol. 59, №16. — P. 1537-1538.
32. *The impact of an amino acid-based peritoneal dialysis fluid on plasma total homocysteine levels, lipid profile and body fat mass* / Brulerz H.F.H., van Guldener C., Donker A.J.M., ter Wee P.M. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14, №1. — P. 154-159.
33. Zakrewski Z., Furmanczyk Z. // *Farm. Pol.* — 1985. — Vol. 41, №6. — S. 316-318.
34. Zakrewski Z., Furmanczyk Z., Wosinska S. // *Farm. Pol.* — 1989. — Vol. 45, №1. — S. 22-26.

Адреса для листування: 79010, м. Львів,
вул. Пекарська, 69. Тел. (0322) 76-75-43.
Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Надійшла до редакції 03.04.2006 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ФАРМАКОЕКОНОМІКИ У СВІТЛІ РЕФОРМУВАННЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Л.В.Яковлева, Н.В.Бездітко, О.О.Герасимова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: освіта; педагогіка; самостійна робота студентів; фармакоэкономика

Висвітлена роль самостійної роботи студентів у навчальному процесі при реформуванні вищої освіти в контексті Болонського процесу. Сформульовані сутність та функції самостійної роботи студентів, принципи її організації у вищих навчальних закладах. Обґрунтована роль викладача у забезпеченні ефективної самостійної роботи студентів, її психологічні аспекти. Узагальнені методичні підходи та наведені методи реалізації самостійної роботи студентів при вивченні нової дисципліни — фармакоэкономики. На прикладах показано використання різних форм (аудиторної та позааудиторної) та видів (вирішення індивідуальних та групових завдань, написання курсових та розрахунково-графічних робіт, наукових рефератів, контрольне тестування, виступи студентів з результатами власних досліджень на практичних та семінарських заняттях, на лекціях та на студентській науковій конференції) самостійної роботи. Розглянуті прийоми стимулювання мотивації самостійної роботи студентів, пов'язані з використанням різних методів та засобів навчання, сучасних освітніх технологій.

У сучасному світі освіта і наука є визначальними показниками суспільного розвитку, належної якості життя населення, гарантією гідного майбутнього країни [12, 15, 16]. Саме тому реформам у системі вищої освіти новий уряд України приділяє особливу увагу. Провідними вищими навчальними закладами України активно здійснюється робота з адаптації вітчизняної системи вищої освіти до вимог Болонського процесу, що дозволить увійти до Болонської співдружності у найближчий час [10]. Об'єктивна необхідність приєднання України до Болонського процесу диктується багатьма соціально-економічними факторами [2, 4].

Навчальний процес у вищих навчальних закладах є строго організованим засвоєнням студентами визначеної системи знань, умінь і навичок, необхідних для

підготовки фахівців вищої кваліфікації у відповідній сфері професійної діяльності. Традиційно навчальний процес умовно розділяється на аудиторну діяльність, здійснювану в рамках навчальних занять, і на позааудиторну. Однією з форм позааудиторної діяльності є самостійна робота студентів (СРС) [5, 6]. Реформування вищої освіти в контексті Болонського процесу вимагає змін в організації навчального процесу, зокрема, скорочення аудиторних занять до 24-30 годин на тиждень з одночасною активізацією СРС [2, 4].

Як дидактична форма навчання самостійна робота є системою організації педагогічного процесу, що забезпечує керування навчальною діяльністю студентів, яка проходить за відсутності викладача, без його особистої участі і допомоги в спеціально відведе-

ний для цього час, в основному, позааудиторний. СРС — це діяльність, що організується та упорядковується самим студентом у силу його внутрішніх пізнавальних мотивів у найбільш раціональний з його погляду час та контролюється ним самим. У той же час при самостійній роботі системне керування діяльністю студента з боку викладача не виключається, а здійснюється через організацію СРС: ознайомлення студентів з обсягом та видами самостійної роботи на кафедрі, розподіл завдань між студентами (закріплення за студентами варіантів розрахункових завдань, тем наукових рефератів, курсових робіт, дипломних робіт), надання консультативної допомоги (настановної, тематичної, проблемної), здійснення контролю за виконанням СРС (написання контрольних робіт, складання тестів, проведення колоквиумів, семінарів, заліків, екзаменів, захист наукових робіт та ін.), а також за формами звітності про СРС (на-

укові реферати, конспекти фрагментів лекцій та ін.) [1, 3, 5].

Основна функція самостійної роботи — створювати умови для формування у студента психологічної установки на самостійне систематичне поповнення своїх знань, вироблення умінь орієнтуватися в потоці наукової та іншої інформації при вирішенні нових пізнавальних задач. Для виконання тієї важливої ролі, яка відведена їй у навчальному процесі, у самостійній роботі з кожної дисципліни повинні бути враховані три основних аспекти:

- психологічний — формування бажання і готовності студентів займатися самостійною роботою;
- педагогічний — індивідуальний підхід до керування самостійною роботою студентів, використання їх здібностей і умінь, навичок самоорганізації;
- організаційний — забезпечення студентам можливості користуватися необхідною навчально-методичною, науковою літературою та іншими джерелами інформації, а також інших необхідних умов для самостійної роботи.

Фармакоеконіміка як методологія вибору оптимальних схем і методів лікування при різних захворюваннях, порівняльної оцінки переваг і недоліків численних лікарських засобів, вибору стратегії лікарського забезпечення конкретних регіонів, окремих лікувальних установ в умовах обмеженого фінансування сформувався усього кілька років тому [13, 14, 17]. У нашій державі вона у теперішній час знаходиться в стадії становлення, постійного динамічного розвитку, модернізації та удосконалення [18]. Тому особливо актуальним у процесі вивчення фармакоеконіміки як навчальної дисципліни є розвиток у майбутніх фахівців фармації навичок самостійного “фармакоеконімічного мислення” [7, 8, 9, 11].

У світлі всього вищесказаного питанням організації і контролю СРС на кафедрі фармакоеконіміки НФаУ приділяється особлива увага. В організаційному плані СРС представляє єдність двох взаємозалежних форм: аудиторної і позааудиторної роботи з можливи-

ми елементами творчої діяльності (науково-дослідної роботи) [6].

Позааудиторна робота з фармакоеконіміки традиційно включає виконання домашніх завдань, які мають різноманітний характер. Студентам пропонується вирішення завдань, за допомогою різних методів здійснити проведення фармакоеконімічного аналізу конкретних запропонованих схем лікарської терапії найбільш розповсюджених захворювань. Розвитку здатності до аналізу і систематизації наукової інформації сприяє виконання домашніх завдань, у яких у вигляді таблиць або схем пропонується систематизувати дані спеціальної наукової літератури. Для розвитку позитивного відношення студентів до позааудиторної СРС на кожному занятті роз’яснюється мета майбутньої домашньої роботи, а також обов’язково контролюється та оцінюється виконання завдання попередньої теми.

Крім домашніх завдань, кожен студент протягом семестра одержує індивідуальне завдання у вигляді підготовки реферату та курсової або розрахунково-графічної роботи, що має елементи науково-дослідної роботи. Для підвищення мотивації до цього виду роботи студентам надається право самостійного вибору теми. Підготовлені реферати і результати курсових або розрахунково-графічних робіт обов’язково доповідаються студентами на заняттях у групі. Найбільш підготовленим студентам надається можливість докласти результати своєї роботи у вигляді короткого (5-10 хв) повідомлення на лекції з відповідної теми. Практика проведення таких “лекційних виступів” показала, що студенти дуже відповідально до них готуються, а інформація, отримана від колег за курсом, сприймається з великим інтересом і запам’ятовується значно краще, ніж отримана “стандартним способом” (від лектора).

Аудиторна СРС реалізується на кафедрі як при проведенні практичних занять, так і на лекціях. При читанні лекційного курсу засвоєння матеріалу основною масою студентів контролюється

шляхом кількарядового протягом лекції експрес-опитування по викладеному матеріалу. У процесі подання теоретичного матеріалу лектор систематично звертається до аудиторії з запитаннями такого типу: “Як Ви думаєте, чому?”, “Що варто зробити у даній ситуації — те чи інше (яке рішення прийняти)?”. Для ілюстрації одних теоретичних положень лекції приклади наводяться викладачем, для інших (експромтом) — приклади пропонується навести самим студентам. Робота найбільш активних студентів відзначається наприкінці лекції і зараховується до їхнього рейтингу.

На практичних заняттях різні види СРС дозволяють зробити процес навчання більш цікавим і підвищити увагу та підняти активність значної частини студентів у групі. Так, після вирішення і розбору з викладачем 1-2 типових фармакоеконімічних задач біля дошки студентам пропонуються схожі задачі для самостійного вирішення або індивідуально, або малими (2-3 студенти) групами. Групова робота підсилює фактор мотивації та інтелектуальної індивідуальної активності, підвищує ефективність пізнавальної діяльності студентів завдяки взаємному контролю. Вибір оптимального лікарського препарату і/чи схеми терапії, що є предметом задач на заняттях по фармакоеконіміці, передбачає різні підходи, а отже, і різні варіанти вирішення проблеми. Студенти розподіляються на декілька підгруп, кожна з яких отримує індивідуальну задачу, а потім проводиться взаєморецензування рішень підгрупами. Публічне обговорення і захист свого варіанту вирішення проблеми підвищує роль СРС і підсилює прагнення до її якісного виконання. Така система організації практичних занять дозволяє вводити в задачі елементи науково-дослідної роботи, спрощувати або ускладнювати завдання в залежності від рівня підготовки студентів у групі.

Одним з варіантів аудиторної СРС, яка активно використовується на кафедрі фармакоеконіміки, є контрольне тестування

наприкінці кожного заняття. Воно, на наш погляд, представляється ефективним прийомом активзації СРС у групі, тому що дозволяє контролювати не тільки рівень знань, але і визначений рівень ерудиції, уміння орієнтуватися у вивченому матеріалі.

Найбільш складним видом самостійної роботи є науково-дослідна робота студентів у рамках студентського наукового гуртка на кафедрі. З огляду на те, що досвід проведення фармакоекономічних досліджень в Україні на сьогоднішній день обмежений, література з даного питання вкрай нечисленна, що вимагає від студентів максимального виявлення творчих здібностей та ініціативи. Слід зазначити, що студенти не тільки активно беруться за розробку тематики з різних аспектів фармакоекономічних досліджень, але й успішно з нею справляються, про що свідчать більш ніж 10 доповідей з фармакоекономічної

тематики на студентській науковій конференції НФаУ у 2005 р.

Якість СРС багато в чому залежить від неформального відношення викладачів до педагогічної і наукової роботи. Тільки творчий підхід викладача до своєї справи може викликати у студентів інтерес до дисципліни. Для забезпечення успішного виконання самостійної роботи колективом кафедри фармакоекономіки для студентів кожної спеціальності з урахуванням особливостей їх подальшої професійної діяльності були розроблені: теоретичні питання і система завдань для позааудиторної роботи з усіх розділів програми; алгоритм і приклади вирішення фармакоекономічних задач, алгоритми і приклади проведення оцінки лікарських препаратів і схем лікарської терапії окремих захворювань з використанням різних методів фармакоекономічного аналізу; банк даних (завдань) і за-

дач для самостійного вирішення; тематика рефератів і об'ємний список рекомендованої літератури по кожному розділу дисципліни; методичні вказівки до виконання курсової розрахункової роботи.

Використання різноманітних форм і методів самостійної роботи на кафедрі є одним з найбільш ефективних методів навчання та сприяє засвоєнню змісту дисципліни, розвитку самостійного мислення та творчого потенціалу студентів. Комплексне використання форм і методів, уміле їх поєднання, моделювання змісту самостійної роботи студентів вимагає від викладача не тільки високого рівня педагогічної і методичної підготовленості, але і великих розумових, фізичних зусиль та витрат часу, що може бути компенсовано тільки результатами: високою підготовкою випускників, глибокими знаннями, уміннями і навичками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аванесов В.С. *Форма тестових завдань*. — М.: Центр тестирования, 2005. — 155 с.
2. *Кредитно-модульна система організації навчання у контексті Болонського процесу в Національному фармацевтичному університеті: Навч.-метод. посіб.* / Укл. В.П.Черних та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, 2004. — 68 с.
3. Мельникова М.Б. *Теория и практика конструирования педагогических тестов*. — М.: Наука, 2002. — 176 с.
4. *Основні засади розвитку вищої освіти України у контексті Болонського процесу (док. і матер. 2003-2004 рр.)* / За ред. В.Г.Кременя. — Тернопіль: Вид-во ТДПУ ім. В.Гнатюка, 2004. — 147 с.
5. Панкова Г.Д. *Организация самостоятельной работы студентов на основе информационных и коммуникационных технологий* / Под ред. В.Л.Кима — Б.: ОсОО ПТФ "Квант", 2004. — 128 с.
6. *Положення про самостійну роботу студентів в Національному фармацевтичному університеті* / В.П.Черних, В.М.Толочко, В.А.Георгіяц та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — 12 с.
7. Филиппова И. // *Ремедиум*. — 2004. — №4. — С. 6-9.
8. Шустова Г., Щавелев С. // *Ремедиум*. — 2004. — №4. — С. 18-22.
9. Bruce L.L. // *Intern. Pharmacy*. — 1998. — Vol. 12, №2. — P. 53-56.
10. *Dissappointing results for Europe in list of worlds top 500 universities* // *CORDIS focuss*. — Luxemburg, 2004. — №237. — P. 5.
11. *Health Technology and Pharmaceuticals: 2000-2005 Strategy*. — WHO, Geneva, 2001. WHO/HTP/01.02. — P. 28.
12. King D.A. // *Nature*. — 2004. — Vol. 430, №15. — P. 315-316.
13. Kocovar V.S. // *Epsa Newsletter*. — 2000. — Vol. 7, Ed. 3. — P. 12-13.
14. Mauskopf J.A. // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. — 2001. — Vol. 1, №1. — P. 1-3.
15. Mirucki J. // *J. of Socio-Economics*. — 1999. — Vol. 28. — P. 185-196.
16. Morris A., Perez D., McNoe B. // *Qual. Life Research*. — 1998. — Vol. 7. — P. 85-91.
17. Rivik E.M. // *Epsa Newsletter*. — 2000. — Vol. 6, Ed. 3. — P. 9-11.
18. Zaliska O.N. *The First Steps of Pharmacoeconomics in Ukraine*. — *ISPOR Fourth Annual European Congress*. — 2001. — Program. — Cannes, France. — P. 21.

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

Надійшла до редакції 02.09.2005 р.



***Рецензія на підручник “Клиническая фармакология”
(учебник для студентов высших учебных заведений. В 2-х т.)***

***Авторы: С.В.Налётов, И.А.Зупанец, Т.Д.Бахтеева и др. /
Под ред. И.А.Зупанца, С.В.Налётова, А.П.Викторова. —
Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005. — Т. 1. — 448 с.; Т. 2. — 400 с.***

У XXI сторіччі суттєво підвищуються вимоги до професійної підготовки сучасних лікарів та фармацевтів. Це, насамперед, пов'язано з бурхливою динамікою медичних технологій, серед яких фармакологія, клінічна фармакологія та фармація, а також фармакотерапія є головними складовими в їх підготовці як на перед-, так і на післядипломних етапах освіти.

Важливим фактором, який впливає на зазначене вище, є зростання частки медикаментозної допомоги, яку надає лікар: за даними ВООЗ вона складає 80% і вище в порівнянні з хірургічною, психотерапевтичною, фізіотерапевтичною та ін.

На межі минулого та теперішнього сторіч бурхливо розвивалась клінічна фармакологія як інтегральна галузь фундаментальних та прикладних медичних знань: це пов'язане, в першу чергу, зі зростанням у світі номенклатури ліків (за даними ВООЗ вона перевищує 350000 найменувань; в Україні в порівнянні з 1991 р. вона збільшилась більше ніж у 7 разів і сягає в теперішній час близько 16000 назв). Відповідно збільшився обсяг інформації про ліки. Жорсткі міжнародні критерії щодо ліків (ефективність, безпека, доступність та прийнятність для пацієнта на підставі таких принципів, як співвідношення користь/ризик), їх розробки, вивчення та виробництва за підходами GLP, GCP та GMP додали вже на початку 80-х років минулого століття нового імпульсу вимогам до вищої медичної та фармацевтичної освіти в Україні, що сприяло гармонізації вищої освіти з міжнародним співтовариством і певним крокам у її модернізації, а також необхідності надання майбутнім фахівцям можливості опанування найсучаснішими джерелами навчальної та наукової інформації і було окреслене як одне з актуальних завдань. Ось чому вихід у світ підручника “Клиническая фармакология” є надзвичайно своєчасним та, конче потрібним. Слід підкреслити, що автори підручника — це найвідоміші в Україні та за її межами фахівці: науковці, педагоги, лікарі та організатори охорони здоров'я, за плечима яких значний досвід активної професійної викладацької та медичної діяльності, які зуміли висвітлити у цьому виданні суть тих завдань, які стоять перед викладанням клінічної фармакології в сучасному вищому навчальному закладі. На наш погляд, не зменшуючи значення підручників з клінічної фармакології, які на протязі останніх 20-30 років виходили в колишньому СРСР та Російській Федерації, написаних такими відомими фахівцями як акад. В.В.Закусов, проф. Ю.Б.Білоусов, В.К.Лєпахін, В.С.Моїсєєва, проф. В.Г.Черкес, всесвітньо відомого перекладеного керівництва під редакцією Д.Р.Лоуренса, підручника з педіатрії під редакцією проф. І.В.Маркової, рецензоване видання має деякі суттєві відмінності, які дозволяють вважати його найбільш прийнятним для навчання майбутніх фахівців.

По-перше, підручник містить конкретну, узгоджену з навчальним планом та програмою з клінічної фармакології та фармації необтяжену (що дуже важливо!) інформацію, яку має опанувати та засвоїти студент. Особливого значення це набуває у підготовці лікарів загальної практики та сімейних лікарів.

Вперше у країнах на теренах колишнього СРСР у підручнику відповідно до законодавчих актів України та наказів МОЗ України введені розділи, присвячені контролю безпеки лікарських засобів, ролі та обов'язкам як лікаря, так і клінічного провізора у їх майбутній спільній діяльності. Слід підкреслити також,

що в цих розділах (на відміну від інших видань) наводяться конкретні приклади та аналіз даних щодо побічної дії ліків.

Позитивним є простота викладення навчального матеріалу. Існуючі подібні видання перевантажені зайвою інформацією, яку студент випускного курсу ще не може ефективно засвоїти за відсутності практичного досвіду та повноцінних знань та вмінь, яких фахівець набуває в процесі подальшого (післядипломного) творчого та фахового удосконалення.

Дуже корисним та доцільним є введення до відповідних розділів завдань для самоконтролю студентів, що значно підвищує ефективність підручника. Безумовною перевагою є і використання прийнятої у світі та нещодавно в Україні міжнародної класифікації ліків — АТС, WHO, 1999. Крім того, до підручника включені переважно ті препарати та їх клініко-фармакологічна характеристика, які відповідають основним державним перелікам лікарських засобів України та є включеними до стандартів лікування різних професійних асоціацій лікарів України.

Необхідно підкреслити, що підручник слід розглядати як піонерське видання, яке вже на першому етапі дозволить суттєво наблизити викладання клінічної фармакології в медичних та фармацевтичних вищих навчальних закладах усіх рівнів акредитації. Крім того, зазначене видання корисне для викладачів як профільних, так і суміжних дисциплін. Авторам вдалося не тільки зберегти вже існуючі інтеграційні вертикалі, але й вибудувати нові з урахуванням сучасних знань та вимог.

Разом з тим варто зупинитись на деяких побажаннях, які слід розглянути авторам при перевиданні підручника, що має відбутися вже найближчого часу. По-перше, слід більше насичити текст схемами та рисунками, які б допомагали засвоєнню навчального матеріалу. На наш погляд, ця частина тексту підручника дещо обмежена.

Особливу увагу при перевиданні слід приділити уніфікації понятійного апарату. Питання термінології завжди було і буде підґрунтям будь-якого навчального процесу. Слід зауважити, що ми знаходимось на етапі, коли термінологічна сталість ще тільки формується, і цей процес дуже динамічний. Але та частина, яка є у законодавчих актах та наказах МОЗ України, має бути представлена в підручнику.

Можливо, слід ввести розділи щодо вікових клініко-фармакологічних особливостей (пренатального та усіх основних етапів постнатального періоду розвитку людини): діти, особи похилого та старечого віку складають більшу частину контингенту хворих. Певно, має бути розділ, присвячений основам клінічної токсикології ліків, а також питанням алергії до лікарських засобів. І останнє, у вигляді додатків необхідно ввести узагальнені матеріали або витяги з основних документів, які стосуються дотримання прав людини у зв'язку з обігом лікарських засобів, щонайменше відсилки на ці документи.

Перелік рекомендованої літератури слід поновлювати перед кожним черговим перевиданням.

Побажань може бути багато. Але найважливіше те, що ми маємо в Україні свій перший власний підручник з клінічної фармакології, який відповідає найсучаснішим вимогам і, сподіваємось, принесе велику користь. Видання за змістом має своє оригінальне і розумне обличчя, і тому слід його привітати як новонароджене та дати належну позитивну оцінку.

*Директор Інституту кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України,
головний терапевт МОЗ України,
член-кор. АМН України, професор*

В.М.Коваленко

Доклінічні дослідження

РЕЦЕНЗЕНТИ

РУБРИКИ:

ВІКТОРОВ О. П.

д. м. н., професор

ГРОМОВ Л. О.

д. м. н., професор

ГОЛОВЕНКО М. Я.

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

ДИКИЙ І. Л.

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

ДРОГОВОЗ С. М.

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

ЗУПАНЕЦЬ І. А.

д. м. н., професор

МОХОРТ М. А.

д. м. н., професор

СТЕФАНОВ О. В.

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

ЯКОВЛЄВА Л. В.

д. ф. н., професор



ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОІМУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

С.К.Шебеко, І.А.Зупанець

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: аміноцукри; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін;
експериментальний аутоімунний гломерулонефрит

Пошук ефективних засобів патогенетичного лікування хронічних гломерулонефритів є актуальною і до цього часу невирішеною проблемою сучасної нефрології. Відомо, що важливим компонентом базальної мембрани нефронів є аміноцукор глюкозамін, що входить до складу її захисного шару, утвореного глікозаміногліканами. У зв'язку з цим глюкозамін та деякі його похідні проявляють виражені нефропротекторні властивості, підтверджені в ході експериментальних досліджень на тваринах з доксорубіциновою нефропатією. У даній роботі наведені результати вивчення фармакологічних властивостей глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну в умовах розвитку у щурів експериментального аутоімунного гломерулонефриту. У рамках дослідження було визначено вплив даних субстанцій на функціональні показники нирок та деякі клінічні показники крові тварин з гломерулонефритом. Результати експерименту свідчать про те, що у порівнянні з контрольними препаратами дослідні засоби вірогідно знижують прояви нефротичного та набрякового синдромів, посилюють клубочкову фільтрацію і канальцеву реабсорбцію, а також покращують клінічні показники крові. Подібний комплекс фармакологічної активності дозволяє рекомендувати представлені гексозаміни для використання у комплексній терапії пацієнтів з хронічними гломерулонефритами.

Актуальною проблемою сучасної медицини є лікування хворих на хронічні гломерулонефрити, що пов'язано з відсутністю у клінічній практиці ефективних засобів патогенетичної терапії [8]. Однією з ланок патогенетичних механізмів розвитку гломерулонефритів є порушення структурно-функціональної організації базальної мембрани (БМ) нефронів. Про це свідчить достовірне підвищення концентрації глікозаміногліканів та їх мономерів у сироватці крові та сечі хворих на хронічні гломерулонефрити, яке є результатом запально-деструктивних процесів у нирках [7]. Тому одним з напрямків терапії даної патології повинно бути застосування засобів, що чинять протекторну дію стосовно БМ [15,

17]. Таким чином, пошук засобів з подібним типом активності є актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології.

Важливою структурною особливістю базальної мембрани є наявність захисного шару, утвореного глікозаміногліканами, що обумовлюють зарядоселективність ниркового фільтра, сприяють нормалізації гемодинаміки у нефроні [13, 14], приховують антигенні зони БМ і таким чином перешкоджають розвитку аутоімунних реакцій, що лежать у патогенезі більшості імунозапальних захворювань нирок [11, 16]. У свою чергу, основним компонентом глікозаміногліканів є аміноцукор глюкозамін (ГА), який у вигляді O-сульфатованих та N-ацетильованих похідних обумовлює більшість спе-

цифічних властивостей захисного шару БМ [10, 12, 14]. Слід відмітити, що вміст даного гексозаміну у нирках має вагомий характер, тому що на 12% базальні мембрани складаються з глюкозаміновмісних макромолекул (гепаран-сульфату, хондроїтин-4-сульфату, агрину, перлекану та ін.) [2, 12, 17]. Глюкозамін є природним гексозаміном, який входить до складу різноманітних біополімерів до структури більшості біологічних мембран, міжклітинної речовини та інших елементів сполучнотканинного походження живих організмів, таким чином виконуючи пластичну функцію [3, 10]. Він є речовиною практично безпечною для організму людини, володіє вираженою мембранопротекторною дією, а також проявляє повільну антиоксидантну та протизапальну активність [2].

Протягом останнього часу авторами проведено вивчення впли-

Таблиця 1

Вплив дослідних аміноцукрів на деякі показники, що характеризують функціональний стан нирок щурів на тлі аутоімунного гломерулонефриту (n=72)

Умови досліджу	Термін досліджу, доба	Відносний діурез, %	Протеїнурія, мг/добу	ШКФ, мл/добу	Канальцева реабсорбція, %	МКН, %
Інтактний контроль	60	50,89±0,48	1,92±0,37	404,9±10,8	98,06±0,08	0,303±0,005
	90	50,86±0,63	1,55±0,27	415,5±13,3	98,00±0,04	0,302±0,003
Контрольна патологія	60	57,65±0,96**	54,81±4,96**	216,6±11,2**	95,86±0,21**	0,354±0,005**
	90	47,25±1,01**	45,60±5,15**	208,0±15,0**	95,3±0,29**	0,384±0,006**
ГА гідрохлорид, 50 мг/кг	60	53,38±0,69*	27,82±1,63*	304,6±10,1*	97,47±0,09*	0,324±0,003*
	90	50,35±0,89*/***	15,58±1,94*/***	279,7±7,9*	96,70±0,11*	0,329±0,004*
N-ацетил ГА, 50 мг/кг	60	53,83±0,90*	30,11±1,60*	287,5±13,0*	97,12±0,15*	0,324±0,004*
	90	51,79±0,60*/***	21,60±2,06*	266,9±9,4*	96,37±0,13*	0,353±0,006*
Преднізолон, 1,9 мг/кг	60	48,26±0,59	16,18±1,08*	320,0±18,3*	97,62±0,10*	0,312±0,005*
	90	44,83±0,65	27,22±2,27*	247,1±15,24	96,26±0,34	0,330±0,005*
Фраксипарин, 170 ОД/кг	60	55,52±0,32	38,21±2,22*	285,7±12,7*	96,53±0,15	0,306±0,003*
	90	45,40±0,78	32,33±1,75*	267,2±10,9*	95,95±0,28	0,349±0,002*

Примітки:

- 1) * — $p \leq 0,05$ відносно контрольної групи;
- 2) ** — $p \leq 0,05$ відносно інтакту;
- 3) *** — $p \leq 0,05$ відносно референт-препаратів.

ву деяких похідних глюкозаміну на перебіг доксорубіцинової нефропатії у лабораторних щурів. У ході даного дослідження було визначено, що такі похідні як глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін (N-ацетил ГА) знижують прояви нефротичного та набрякового синдромів, нормалізують функціональні показники нирок та негативні зміни біохімічних показників організму щурів, тобто чинять виражену нефропротекторну дію [4, 9]. Особливої уваги заслуговує те, що в ході розвитку нефропатії було відмічено зниження вмісту ендогенних гексозамінів у паренхімі нирок та їх відповідне підвищення у сироватці крові тварин [3]. Це вказує на високу інтенсивність перебігу мембранодеструктивних процесів у нирковій тканині. В той же час при лікуванні тварин дослідними субстанціями спостерігалось відновлення ендогенних резервів аміноцукрів і нормалізація їх співвідношення у нирках та крові, що вказує на зниження руйнування структурних елементів нирок [3].

Отже, можна зробити висновок, що глюкозаміну гідрохлорид

та N-ацетилглюкозамін є сполуками потенційно придатними для лікування хворих на хронічні гломерулонефрити, в зв'язку з чим великий науковий інтерес представляє дослідження впливу розглянутих субстанцій на перебіг аутоімунного гломерулонефриту у лабораторних тварин, що й є метою даної роботи.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження виконані на 72 білих нелінійних щурах-самцях з початковою масою 150-170 г, що утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі.

Аутоімунний гломерулонефрит у щурів відтворювали за методом Neumann W. у модифікації (Віхерт А.М. та співавт., 1973) шляхом імунізації тварин за допомогою 20% емульсії коркового шару нирок у сполученні з повним ад'ювантом Фрейнда ("Sigma", США) у співвідношенні 1:1 [1]. Стимулятор та нирковий антиген змішували безпосередньо перед використанням і отриману суміш

вводили тваринам у дозі 7,4 мл/кг (приблизно по 1 мл на кожного щура) в рівній кількості у п'ять ділянок тіла — підшкірно в пахові та піхвові зони, а також внутрішньоочеревинно.

Всі тварини були розділені на 6 експериментальних груп по 12 тварин у кожній: інтактні тварини; щури з контрольною патологією; тварини з гломерулонефритом, які отримували ГА гідрохлорид ("Protein Chemicals", Японія) в умовно терапевтичній дозі 50 мг/кг; тварини, яких лікували N-ацетил ГА ("Protein Chemicals", Японія) в умовно терапевтичній дозі 50 мг/кг; щури, які на тлі гломерулонефриту отримували референт-препарати "Преднізолон" у дозі 1,9 мг/кг (ЕД₅₀ за протизапальною активністю) та "Фраксипарин" у дозі 170 ОД/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за методом Ю.С.Риболовлева). Всі препарати вводили щоденно 1 раз на добу перорально окрім фраксипарину, який вводився підшкірно. Введення дослідних засобів проводили протягом двох місяців, починаючи через місяць після відтворення патології.

Таблиця 2

Динаміка деяких клінічних показників крові щурів з аутоімунним гломерулонефритом під впливом експериментальної терапії (n=72)

Умови досліджу	Термін досліджу, доба	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	КП	Лейкоцити, $\times 10^9/л$	ШОЕ, мм/год
Інтактний контроль	60	153,7 \pm 1,6	5,28 \pm 0,18	0,88 \pm 0,02	9,52 \pm 0,70	3,50 \pm 0,43
	90	153,5 \pm 1,5	5,32 \pm 0,18	0,87 \pm 0,04	9,45 \pm 0,67	3,67 \pm 0,42
Контрольна патологія	60	145,6 \pm 2,2**	4,96 \pm 0,12	0,88 \pm 0,01	17,88 \pm 0,48**	15,60 \pm 1,17**
	90	141,5 \pm 2,7**	4,93 \pm 0,13	0,86 \pm 0,01	15,48 \pm 0,87**	11,00 \pm 1,47**
ГА гідрохлорид, 50 мг/кг	60	150,5 \pm 1,0	5,13 \pm 0,10	0,88 \pm 0,02	15,20 \pm 0,85*	10,00 \pm 0,93*
	90	151,2 \pm 2,1*	5,27 \pm 0,10	0,86 \pm 0,01	10,78 \pm 0,80*	7,17 \pm 0,70*
N-ацетил ГА, 50 мг/кг	60	150,2 \pm 1,3	5,18 \pm 0,10	0,87 \pm 0,01	15,27 \pm 0,76*	11,00 \pm 0,58*
	90	147,9 \pm 1,4	5,20 \pm 0,09	0,85 \pm 0,01	11,08 \pm 0,66*	8,17 \pm 0,54*
Преднізолон, 1,9 мг/кг	60	156,1 \pm 2,7*	5,38 \pm 0,11	0,87 \pm 0,01	8,70 \pm 0,43*	7,00 \pm 0,52*
	90	152,4 \pm 2,0*	5,30 \pm 0,09	0,86 \pm 0,01	12,62 \pm 0,83*	8,20 \pm 0,66*
Фраксипарин, 170 ОД/кг	60	149,9 \pm 1,6	5,25 \pm 0,15	0,86 \pm 0,02	16,40 \pm 0,48	12,17 \pm 0,54*
	90	148,8 \pm 2,3	5,26 \pm 0,09	0,85 \pm 0,01	12,64 \pm 0,57*	8,20 \pm 0,80*

Примітки:

1) * — $p \leq 0,05$ відносно контрольної групи;

2) ** — $p \leq 0,05$ відносно інтакту.

Для визначення функціонального стану нирок щурів та ступеня патологічних змін в організмі на 60 та 90 добу експерименту дослідження проводили за наступною схемою. Тварин поміщали до індивідуальних метаболічних кліток, де утримували протягом доби, після чого визначали спонтанний добовий діурез, обсяг випитої рідини та розраховували відносний діурез. Після цього їх зважували та негайно виводили з досліджу по 6 особин з кожної групи (з дотриманням міжнародних біоетичних вимог по роботі з тваринами) з метою отримання біоматеріалу для проведення клінічних та біохімічних досліджень. У тварин проводили повний клінічний аналіз крові. У зібраній сечі визначали вміст білка (нефелометричним методом по реакції з сульфосаліциловою кислотою), вивчали сечовий осад [5]. Також за допомогою біохімічних наборів "Lachema" (Чехія) визначали креатинін крові та сечі (за реакцією з пікриновою кислотою), а потім розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та канальцеву реабсорбцію за допомогою загальноприйнятих методів [5]. Для оцінки загального стану

нирок визначали їх масу та масовий коефіцієнт (МКН).

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [6].

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про те, що наприкінці третього тижня після імунізації у більшості тварин з контрольною патологією виникали перші клінічні ознаки захворювання і далі набували розгорнутого характеру через 7-8 тижнів. Щури були кволими, малорухливими, з проявами асцити, не з'їдали денну норму їжі. У ході клінічного аналізу сечі було визначено наявність у сечовому осаді високого вмісту лейкоцитів та переважно гіалінових циліндрів (до 17-20 в полі зору), мікрогематурія. На 60 добу спостерігалось вірогідне збільшення, а далі на 90 добу — зменшення відносного діурезу, що свідчить про затримку рідини в організмі (табл. 1). Протягом всього експерименту спостерігалась виражена протеїнурія, яка на 90 добу перевищувала рівень інтакт-

них тварин майже в 30 разів. Також у контрольній групі було відмічено: значне зниження ШКФ (на 90 добу приблизно в 2 рази у порівнянні з інтактом); зниження канальцевої реабсорбції, що вказує на пошкодження канальцевих структур нефрону; підвищення МКН, що свідчить про розвиток запальних та набрякових процесів у нирках.

При лікуванні тварин похідними глюкозаміну спостерігалась зовсім інша клінічна картина (табл. 1). Показник відносного діурезу на 90 добу був вірогідно вищим ніж у контрольній групі, а також ніж у тварин, які отримували референт-препарати. Вагомий вплив дослідні гексозаміни чинили на рівень протеїнурії, знижуючи її не тільки більше ніж у тварин з нефропатією, а й більше ніж при використанні препаратів порівняння. Заслугує на увагу те, що найбільше це було виражено у ГА гідрохлориду, під впливом якого вміст білка у сечі був знижений в 3 рази відносно контрольної патології. Було відмічено, що вірогідно підвищувався рівень ШКФ та канальцевої реабсорбції, причому на 90 добу ці показники були кращими, ніж у тварин, що

отримували референт-препарати. Слід відмітити, що показники ШКФ та каналцевої реабсорбції при використанні преднізолону на 90 добу не мали вірогідних відмінностей від контрольної патології, що може пояснюватись мінералокортикоїдною активністю препарату. Також спостерігалось значне зменшення МКН у порівнянні з контрольними тваринами, причому цей показник найменших значень досягав саме при лікуванні щурів ГА гідрохлоридом. Все це свідчить про позитивний вплив досліджених аміноцукрів на функціональні показники нирок тварин на тлі аутоімунного гломерулонефриту, що особливо було виражено при використанні глюкозаміну гідрохлориду.

У табл. 2 представлені дані впливу експериментальної терапії на деякі клінічні показники крові щурів з гломерулонефритом. Певна динаміка змін спостерігалась у такому показнику, як гемоглобін крові. Так, він був вірогідно нижчим у групі контрольної патології, ніж у інтактних тварин протягом всього дослідження, що свідчить про розвиток ренальної анемії. Це пояснюється зниженням кількості еритропоетинсинтезуючих клітин з нормальним функціонуванням у нирках під впливом запально-деструктив-

них процесів. При лікуванні тварин ГА гідрохлоридом цей показник був вищим за показник у контрольних тварин тільки на 90 добу, а при використанні N-ацетил ГА рівень гемоглобіну не мав вірогідних відмінностей від контрольної патології. Серед препаратів порівняння заслуговує на увагу група, тварини якої отримували преднізолон, тому що вміст гемоглобіну у цих щурів був на рівні інтакту, а на 60 добу навіть перевищував його, що можна пояснити позитивним впливом глюкокортикостероїдів на еритропоетинсинтезуючу функцію нирок.

У таких показниках як вміст еритроцитів та кольоровий показник (КП) протягом експерименту спостерігались невірогідні зміни. На відміну від цього значна динаміка була відмічена у загальних показниках запалення, таких як вміст лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Так, у щурів з контрольною патологією вже на 60 добу експерименту вміст лейкоцитів був майже вдвічі більшим за рівень у інтактних тварин, а показник ШОЕ перевищував його більше, ніж у 4 рази. В той же час при використанні гексозамінів ці показники були вірогідно нижчими, ніж у щурів з контрольною патологією протягом усього експерименту. Серед

дослідних груп, у яких використовували референт-препарати, розглянуті показники були вірогідно нижчими на 60 добу дослідження, ніж у тварин з контрольною патологією, окрім тварин, яких лікували фраксипарином. Таким чином, можна зробити висновок, що дослідні субстанції у тварин з аутоімунним гломерулонефритом нормалізують клінічні показники крові, особливо такі, як рівень лейкоцитів та ШОЕ, що вказує на зниження інтенсивності запальних процесів в організмі щурів.

ВИСНОВКИ

1. Глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін при використанні у лабораторних тварин з аутоімунним гломерулонефритом знижують прояви набрякового та нефротичного синдромів, а також покращують функціональний стан нирок та клінічні показники крові.

2. Представлені гексозаміни є перспективними для подальшого поглибленого вивчення їх нефропротекторної активності та механізмів дії з метою використання в комплексній терапії хворих на гломерулонефрити та ниркову недостатність.

3. Такий комплекс фармакологічної активності найбільше був виражений у глюкозаміну гідрохлориду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихерт А.М., Соколова И.Р., Быковская Н.К. //Архив патологии. — 1973. — Т. 35, №11. — С. 15-21.
2. Зупанець І.А., Бездітко Н.В., Пропіснова В.В. //Клінічна фармація. — 2002. — Т. 6, №2. — С. 54-56.
3. Зупанець І.А., Попов С.Б., Шебеко С.К. та ін. //Клінічна фармація. — 2004. — Т. 8, №4. — С. 34-37.
4. Зупанець І.А., Шебеко С.К. //Фармац. журн. — 2006. — №1. — С. 92-99.
5. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ. В 2-х т. Т. 1. — 2-е изд. — Мн: Интерпрессервис, 2003. — 495 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиц П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Павлов С.Б. //Клиническая медицина. — 1998. — Т. 76, №2. — С. 41-43.
8. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. //Нефрология. — 2004. — Т. 8, №3. — С. 7-14.
9. Шебеко С.К., Зупанець І.А., //Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, №2. — С. 34-38.
10. Aminosugars: The chemistry and biology of compounds, containing aminosugars / Ed. T.A.Balazs, R.W.Jeanloz. — New York, London: Acad. Press, 1965. — 2A. — 592 p.
11. Deen W.M., Lazzara M.J., Myers B.D. //Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P. F579-F596.
12. Ericsson A.C., Couchman J.R. //J. Histochem. Cytochem. — 2000. — Vol. 48. — P. 1291-1306.

13. Gambaro G., Van Der Woude F. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 359-368.
14. Groffjen A.J., Veerkamp J.H., Monnens L.A., Van Den Heuvel L.P. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14. — P. 2119-2129.
15. Mundel P., Shankland S. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 3005-3015.
16. Pavenstødt H., Kriz W., Kretzler M. // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P. 253-307.
17. Raats I.C.J., Van Den Born J., Berden J.H.M. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 385-400.

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

Надійшла до редакції 03.05.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Дуовіт”** (драже різного кольору) виробництва “KRKA d.d. Novo mesto”, Словенія

Хворому М. (23 роки) з діагнозом періартеріїт міжфалангових з'єднань 3-го пальця лівої кисті для підвищення реактивності організму був призначений дуовіт (1 червоне та 1 синє драже перорально один раз на добу). Після першого прийому через 1-2 хв хворий відчув виражену загальну слабкість, озноб, артеріальний тиск знизився до 70/0 мм рт.ст. Дуовіт відмінили, для корекції стану пацієнта призначили дексаметазон, корглікон, кордіамін. Після вжитих невідкладних заходів вказані явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Рівненського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Бетадин”** (супозиторії вагінальні по 0,2 г) виробництва “EGIS”, Угорщина

Хворій М. (29 років) з діагнозом гострий вульвовагініт був призначений бетадин (по 1 супозиторію 1 раз на добу вагінально). Через 1 год після застосування препарату у неї виникли виражений свербіж та набряк зовнішніх статевих органів. Одночасно приймала флуконазол, абактал, метрогіл, лінекс. Після відміни бетадину та призначення діазоліну зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Сумського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО В УМОВАХ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

О.В.Файзуллін, Л.М.Вороніна, А.Л.Загайко, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гепатопротекторна дія; гострий тетрахлорметановий гепатит; екстракт з листя Винограду культурного

На моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту проведено вивчення гепатозахисної активності екстракту з листя Винограду культурного у порівнянні з гепатопротектором — силібором. Встановлено, що в умовах модельної патології досліджувана субстанція чинить виразний лікувальний ефект. Досліджуваний екстракт виявляє здатність до гальмування процесів вільнорадикального окиснення, нормалізації функції антиоксидантної системи та зменшення цитолітичного синдрому, що проявляється у зменшенні вмісту ТБК-реактивних, нормалізації рівня відновленого глутатіону та активності каталази у тканині печінки, у зменшенні активності АлАТ у сироватці крові. Гепатозахисні властивості екстракту з листя Винограду культурного підтверджені даними гістоморфологічного аналізу, що свідчать про здатність досліджуваної субстанції обмежувати у печінці некротичні та дистрофічні процеси, які розвиваються під дією тетрахлорметану.

Ураження печінки є широко розповсюдженою причиною захворюваності та смертності населення. Лише на вірусний гепатит С у теперішній час страждає не менше 1% населення світу [11]. Серйозну проблему являють також ураження печінки токсичного генезу. Лікарські ураження печінки складають значну частину усіх побічних реакцій макроорганізму, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів [1, 9]. Таким чином, захворювання гепатобіліарної системи становлять важливу проблему, яка постає перед сучасною медициною. Незважаючи на те, що наукові розробки в області створення нових гепатозахисних засобів проводяться постійно, коло цих засобів і досі залишається відносно обмеженим. Таким чином, пошук ефективних гепатопротекторів залишається вельми перспективним напрямком. Варто відзначити, що поліфенольні субстанції природного походження викликають найбільший інтерес науков-

ців та медиків як потенційні джерела для створення гепатозахисних засобів. Це обумовлено здатністю поліфенольних сполук впливати на головні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарної системи [8, 10].

Отже, метою даного дослідження стало вивчення гепатопротекторної активності густого екстракту з листя Винограду культурного. Досліджуваний екстракт був отриманий на кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. Кисліченко В.С.

Матеріали та методи

Досліди були проведені на 24 білих нелінійних щурах-самцях масою 220-260 г, яким одноразово внутрішньошлунково вводили 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 10 мл/кг. Тваринам дослідної групи на тлі отруєння тетрахлорметаном за годину до введення отрути та через дві години після цього внутрішньошлунково вводили досліджувану субстанцію в дозі 100 мг/кг. Як референс-

препарат використовували класичний гепатопротектор силібор у дозі 25 мг/кг. Наступної доби тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, після чого збирали кров, печінку відділяли та зважували для розрахунку масового коефіцієнта органу (МКП) і проводили визначення функціонально-біохімічних показників сироватки крові та печінки.

Оцінку інтенсивності перекисних деструктивних перетворень у організмі тварин визначали за вмістом у гомогенаті ТБК-реактивних [5]. Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом низькомолекулярного антиоксиданту глутатіону, який визначали за методикою з використанням реактиву Елмана [7], та активністю ферментативного компонента АОС — каталази [3]. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП) [2]. Для визначення інтенсивності катаболізму білків у печінці визначали вміст сечовини [6] у сироватці крові.

Для формування більш повного уявлення про характер впливу

Таблиця

Вплив екстракту з листа Винограду культурного на перебіг гострого токсичного гепатиту, спричиненого введенням тетрахлорметану у порівнянні з силібором ($M \pm m$, $n=24$)

Показник	Група			
	інтактний контроль	контрольна патологія	екстракт з листа винограду, 100 мг/кг	силібор, 25мг/кг
МКП, %	3,73±0,15	5,18±0,27*	3,91±0,19**	3,93±0,35**
ТБК-реактанти, мкмоль/г	34,87±2,12	57,69±2,62*	46,28±1,55*/**	48,72±1,87*/**
ВГ, ум. од.	38,72±1,28	30,63±1,67*	47,05±6,01**	40,21±0,94**
Каталаза, мккат/л	2,47±0,39	3,77±0,33*	1,87±0,28**	2,16±0,23**
АлАТ, ммоль/г·л	0,34±0,21	1,10±0,11*	0,77±0,08*/**	0,91±0,08*
ЛФ, мккат/л	3,44±0,21	6,45±0,55*	6,48±0,42*	6,69±0,71*
γ-ГТП, мккат/л	2,28±0,23	7,61±0,55*	6,44±0,43*/**	8,11±0,25*
Сечовина, ммоль/л	6,60±0,49	16,05±1,23*	10,75±0,87*/**/***	14,48±0,95*

Примітка:

- 1) * — розбіжність достовірна по відношенню до інтакту ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — розбіжність достовірна по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$);
- 3) *** — розбіжність достовірна по відношенню до референс-препарату ($p \leq 0,05$);
- 4) $n=6$ — кількість тварин у кожній групі.

досліджуваної субстанції на стан печінки в умовах тетрахлорметанового ураження проводили гістоморфологічний аналіз за допомогою методів світлової мікроскопії [4].

Статистичну обробку експериментальних даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Розвиток гострого токсичного гепатиту характеризувався посиленням перекисних катаболічних перетворень, про що свідчило зростання вмісту у тканині печінки ТБК-активних продуктів (на 65,4%), достовірне зменшення (на 21%)

вмісту відновленого глутатіону, ймовірно, внаслідок його окиснення та зростання активності каталази на 52,6% (табл.). Інтенсифікація процесів перекисного ушкодження мембран гепатоцитів призводила до розвитку виразного цитолітичного синдрому, який біохімічно виражався більш ніж трикратним зростанням активності АлАТ у сироватці крові. Гіперферментемія ЛФ та γ-ГТП, що спостерігалася, ймовірно, обумовлена розвитком холестатичного та цитолітичного синдромів; активність цих ферментів у сироватці крові зростала у 1,88 та 3,34 рази відповідно. Збільшення у 2,4 рази вмісту сечовини у сироватці крові є свідченням поси-

лення катаболізму білків. Розвиток гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувався також грубими порушеннями гістоструктури печінки. У перипортальних та централобулярних зонах печінкових часточок спостерігалися різні за розмірами ділянки некрозу з наявністю ядерно-цитоплазматичного детриту, виявлений великокрапельний стеатоз, який переходив у жирову дегенерацію клітин (рис. 2). Деструктивні ділянки паренхіми були помірно інфільтровані полінуклеарними лейкоцитами.

Введення дослідним тваринам на тлі гострого токсичного гепатиту екстракту з листа Винограду культурного в дозі 100 мг/кг супроводжувалося помітним зменшенням патологічних проявів, що позначилося на нормалізації МКП, зниженні вмісту ТБК-реактивних на 19,78% порівняно з контрольною патологією, нормалізації рівня ВГ та активності каталази. Зазначені зміни свідчать про врегулювання дисбалансу процесів ПОЛ та АОС і подібні до тих, які спостерігалися при введенні силібору. Введення екстракту з листа Винограду культурного супроводжувалося також достовірним, на відміну від ефекту силібору, зменшенням активності АлАТ на

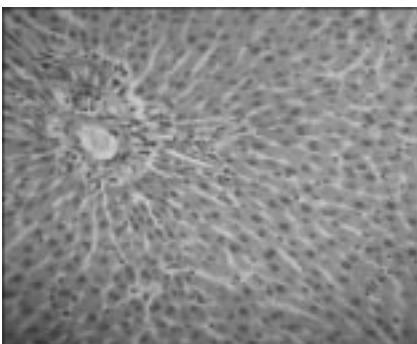


Рис. 1. Печінка інтактного щура. Перипортальна зона часточки. Гематоксилін та еозин. $\times 250$



Рис. 2. Печінка щура після введення тетрахлорметану. Гематоксилін та еозин. $\times 250$

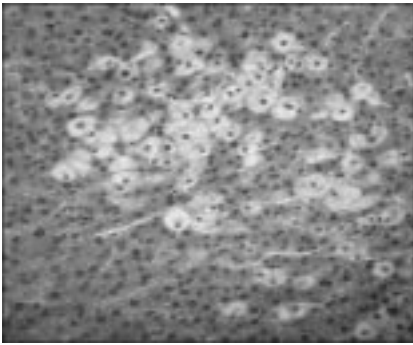


Рис. 3. Печінка щура, якому на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту вводили екстракт з листя Винограду культурного в дозі 100 мг/кг. Гематоксилін та еозин. x 250

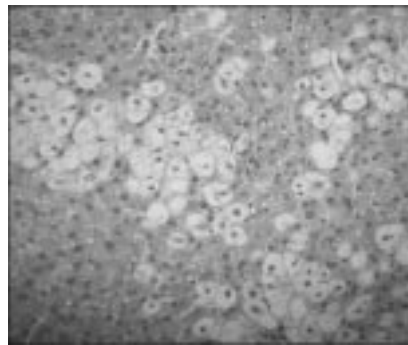


Рис. 4. Печінка щура, якому на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту вводили силібор в дозі 25 мг/кг. Гематоксилін та еозин. x 250

30% порівняно зі значенням цього показника у нелікованих тварин. При застосуванні силібору та екстракту з листя винограду не спостерігалось достовірного зменшення активності ЛФ та γ -ГТП відносно контрольної патології, проте активність γ -ГТП у тварин, яким вводили екстракт з листя Винограду культурного, була достовірно нижчою за значення цього показника у тварин, лікованих силібором. Крім того, екстракт з листя Винограду культурного чинив достовірний як у порівнянні з контрольною патологією, так і з тваринами, що отримували силібор, знижуючий вплив на вміст сечовини у сироватці крові.

Аналіз даних гістоморфологічного дослідження показав, що лікувально-профілактичне введення екстракту з листя Винограду

культурного поліпшувало стан печінкової паренхіми тварин. В першу чергу, це стосувалося деструктивних проявів, збереження гістоархітекτονіки. На відміну від тварин з групи контрольної патології практично у всіх тварин даної групи некроз охоплював лише окремі групи гепатоцитів. Значні ділянки паренхіми зберігали характерний малюнок. В меншому ступені екстракт з листя Винограду культурного впливав на виразність жирової дистрофії. В той же час характерні зони її локалізації були зменшені порівняно з контрольною патологією або жирова дистрофія мала дифузний характер. Самі клітини, хоча й були дещо набухлими, але мали чіткі межі, були достатньо ізоморфними, а вакуолі у більшості були дрібними та середніми за розмі-

рами і не порушували цілісності клітин (рис. 3).

Введення силібору також мало позитивний вплив на морфологічні показники стану печінки щурів. У більшості тварин були помітно зменшені зони деструкції перипортально та централобулярно, збільшені ділянки часточок, що зберегли оригінальну гістоархітектоніку, багато гепатоцитів були морфологічно повноцінними. Однак жирова дистрофія була ще достатньо виразною. Спостерігались мікрокісти (рис. 4).

Таким чином, отримані дані вказують на ефективність застосування екстракту з листя Винограду культурного при токсичних ураженнях печінки.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження свідчать, що екстракт з листя Винограду культурного при гострому тетрахлорметановому гепатиті чинить виразну гепатозахисну дію, яка виявляється в пригніченні процесів ПОЛ, нормалізації функції антиоксидантної системи, зменшенні явищ цитолізу.

2. Дані гістоморфологічного аналізу свідчать, що в умовах тетрахлорметанового ураження печінки екстракт з листя Винограду культурного виявляє антинекротичний та антидистрофічний ефекти.

3. За виразністю гепатопротекторної дії досліджувана субстанція не поступається препарату порівняння силібору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. //РМЖ. — 2001. — Т. 9, №13-14. — С. 30.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: В 2-х т. — Мн: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. //Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
4. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд., 1969. — 424 с.
5. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: "Современные методы в биохимии" / Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
6. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. — М.: Высш. шк., 1986. — С. 208-211.
7. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. //J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.

8. Middieton Elliot. //Int. J. Pharmacognosy. — 1996. — Vol. 34, №5. — P. 344-348.
9. Nyompa A.M., Shencer S. Drug and the liver. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. — Philadelphia: Current Medicine, 1996. — P. 6.11-6.12.
10. Pryor W.A. Natural Antioxidants in Human Health and Disease / B.Frei, Ed. — Academic press: London, 1994. — P. 1-62.
11. Walsh K., Alexander G.J. //Postgrad Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 498-505.

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

Надійшла до редакції 28.03.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Еглоніл”** (р-н д/і по 2 мл (100 мг) в амп.) виробництва “Sanofi Winthrop Industria”, Франція

Хворому Р. (20 років) з діагнозом нейроциркуляторна дистонія, астеноневротичний синдром був призначений еглоніл (внутрішньом'язово 100 мг один раз на добу). Через 2 доби після першого введення у нього розвинулась спастична кривошия, гіпертонус у кінцівках за гемітипом. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою реосорбілакту, фізіологічного розчину. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Можливий попередній вплив опіатів через паління.

Інформація надійшла від регіонального відділення Київської області ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Кеналог”** (суспензія д/і 1 мл (40 мг) в амп.) виробництва “KRKA d.d., Novo mesto”, Словенія

Хворий У. (21 рік) з діагнозом бурсит правого колінного суглоба для зняття больового синдрому був призначений кеналог (внутрішньосуглобно 1 мл один раз на добу). Після першого введення препарату у неї з'явилися нудота, біль в епігастрії, діарея. Після відміни кеналогу прояви небажаної реакції зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення Київської області ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Кордарон”** (р-н д/і по 3 мл (150 мг) в амп.) виробництва “KRKA”, Словенія

Хворому О. (33 роки) з діагнозом неревматичний міокардит з порушенням ритму за типом миготливої аритмії був призначений кордарон (внутрішньовенно крапельно по 450 мг 2 рази на добу). Через 2 хв після першого введення у хворого з'явилися явища анафілактоїдної реакції, розвився колапс. Також хворий приймав строфантин, мілдронат, панангін, фуросемід, глюкозу. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнта призначено преднізолон, адреналін. Після вжитих заходів зазначені явища через 2 години зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Полтавського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛГАЦИНУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА У СОБАК

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: ішемія; кардіотропні властивості; елгацин; кардіопротекторна активність; рослинні елаготаніни

На моделі експериментальної ішемії міокарда у собак досліджені кардіотропні властивості елгацину — оригінального кардіопротекторного засобу метаболічної дії, створеного на основі рослинних елаготанінів. Встановлено, що профілактичне застосування елгацину сприяє зменшенню проявів ішемічного ураження міокарда, що віддзеркалюється позитивним впливом на окремі гемодинамічні та електрокардіографічні показники. На тлі елгацину відзначалась певна тенденція до відновлення об'ємної швидкості коронарного кровотоку, ритму і частоти серцевих скорочень, зменшення шлуночкової екстрасистої порівняно із нелікованими тваринами. На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що кардіопротекторна активність елгацину реалізується через помірно виражені антиаритмічні властивості та антиангінальну дію. На механізмі кардіопротекторної активності препарату базується здатність елаготанінів до нормалізації зрушень окисного метаболізму в ішемізованому міокарді, яка опосередковується наявними антиоксидантними властивостями.

Відомо, що гіпоксія є провідною і вирішальною ланкою патогенезу різноманітних кардіопатологій. На основі розвитку гіпоксії базуються щонайменше два фактори — порушення постачання клітин міокарда киснем і порушення окисного метаболізму, що віддзеркалюється втратою здатності клітин до утилізації кисню і деформацією нормального перебігу окисних реакцій у системі енергоутворення [2]. Внаслідок цього під час гіпоксії суттєво зростає генерація активованих кисневих метаболітів (АФК) — O^{\cdot}_2 , H_2O_2 , OH^{\cdot} , $HOCl$, RO^{\cdot}_2 , NO^{\cdot} , $ONOO^{\cdot}$ тощо, які вважаються пусковими факторами процесу аномального вільнорадикального окиснення, у тому числі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [6, 9, 10]. Цитотоксична дія АФК і продуктів ПОЛ позначається лабілізацією мембран, зниженням активності мембраносполучних фер-

ментів, зокрема, Ca^{2+} -АТФ-ази і Na^+K^+ -АТФ-ази, підвищенням проникності мембрани для іонів кальцію, гальмуванням синтезу простагліну і ендотеліального фактора релаксації, активацією синтезу тромбоксану, лейкотрієнів та інших прозапальних факторів. Згадані зміни спричиняють посилення тромбоутворення, вазоконстрикцію коронарних судин, утворення осередків некрозу у міокарді та врешті-решт — порушення життєво важливої скорочувальної функції серця [2, 10]. Одним із дійових заходів для послаблення патологічних наслідків ішемії і гіпоксії міокарда є застосування засобів метаболічної терапії, які справляють гальмівний вплив на перебіг неконтрольованого ВРО, так званих антиоксидантів [10, 11]. Зазначене стало обґрунтуванням розробки у ЦНДЛ НФаУ оригінального кардіопротекторного засобу елгацину, створеного на основі елаго-

танінів із суплідь вільхи сірої та клейкої. Метою даної роботи стало дослідження кардіопротекторних властивостей елгацину в умовах ішемічного ураження міокарда.

Матеріали та методи

Модель ішемічного ураження міокарда опрацьована на собаках і відтворювалась шляхом лігування лівої нисхідної коронарної артерії в нижній її третині [1, 3]. Для дослідів були сформовані 2 групи собак: тваринам першої групи (контрольна патологія, $n=4$) після наркотизації та хірургічного втручання проводили лігування коронарної артерії, реєстрували вихідні дані та спостерігали за розвитком ішемії міокарда протягом 4 годин; собаки дослідної групи ($n=4$) попередньо до операції у профілактичному режимі отримували протягом 5 діб елгацин. В обох групах собак наявність ішемічного ураження міокарда визначали візуально та за фізіологічними показниками. Реєстрували об'ємну швидкість кровотоку у коронарній артерії (КК, мл/хв/100 г)

Таблиця

Вплив елгацину на стан скорочувальної функції міокарда та коронарний кровотік у собак з експериментальною ішемією міокарда (n=3)

Показник	Термін спостереження, хв						
	0	30	60	90	120	180	240
Контрольна патологія							
АТ сист., мм рт. ст.	132,5±7,9	100,8±7,8*	100,9±6,5*	107,0±5,7*	95,0±6,7*	97,5±5,1*	90,5±5,9*
АТ діаст., мм рт. ст.	122,6±5,6	95,0±4,1	90,0±4,9*	95,0±4,7*	87,0±5,1*	85,0±4,6*	80,8±4,9*
САТ, мм рт. ст.	127,6±6,1	97,0±6,2*	95,5±5,6*	101,0±4,9*	91,5±4,9*	91,3±5,6*	85,6±5,1*
ЛШТ, мм рт. ст.	120,3±4,7	120,0±4,7	115,5±5,1	100,2±4,9*	100,5±4,9*	90,5±4,7*	90,0±4,7*
dp/dt max, мм рт. ст./с	1500±40,3	1500±45,8	1350±46,9	1180±50,9*	980±67,1*	1000±49,0*	1250±40,1*
dp/dt min, мм рт. ст./с	1250±40,1	1250±40,1	1200±48,8	1100±46,9	850±40,1*	800±45,1*	880±49,7*
КК, мл/хв/100 г	66,9±2,6	60,0±3,5	50,4±2,5*	50,5±3,0*	43,8±2,7*	41,0±2,8*	40,0±2,5*
ЧСС, уд./хв	150,0±2,7	150,0±2,7	135,6±3,6*	115,0±2,8*	115,0±2,8*	120,0±3,1*	110,5±2,9*
Патологія + елгацин							
АТ сист., мм рт. ст.	102,5±5,7	93,4±4,0	93,3±3,8	88,7±6,0	80,0±5,8*	80,2±5,6*	80,5±5,2*
АТ діаст., мм рт. ст.	85,2±4,5	75,0±7,3	70,5±7,3	74,2±5,6	65,3±7,8	63,5±6,9*	60,0±7,1*
САТ, мм рт. ст.	93,8±4,8	84,5±5,8	81,7±9,2	81,5±5,7	73,2±4,2*	71,3±4,3*	70,3±5,1*
ЛШТ, мм рт. ст.	118,5±8,7	98,3±5,5	95,0±7,4	87,0±5,3	80,4±7,5*	78,6±6,1*	72,3±9,6*
dp/dt max, мм рт. ст./с	1608±81,7	1425,5±95,0	1250±78,3*	1284±62,0*	1306±68,0	1393±68,4	1337±86,0
dp/dt min, мм рт. ст./с	1448±85,4	1173±92,3	1250±60,7	1218±61,5	1110±61,4*	1045±71,3*	900±98,9*
ЧСС, уд./хв	150,8±2,9	153,3±5,1	141,0±4,4	139,0±6,5	125,0±5,2*	125,2±6,5*	125,0±7,5*
КК, мл/хв/100 г	68,5±2,6	59,8±3,1	57,1±4,4	52,1±4,1*	55,0±4,7	53,9±5,4**	51,9±4,7**

Примітки:

- 1) * — відхилення достовірне відносно вихідних значень у тварин однієї групи ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — відхилення достовірне відносно контрольної патології у відповідні проміжки часу ($p \leq 0,05$);
- 3) n — кількість тварин, обстежених за наведеними показниками.

з використанням електромагнітного флуометра MF-27-1 (Японія); електроманометричним методом визначали тиск крові у порожнині лівого шлуночка серця (ЛШТ, мм рт. ст.) та системний артеріальний тиск крові (САТ, мм рт. ст.); шляхом автоматичної диференціації кривої тиску крові у порожнині лівого шлуночка серця реєстрували швидкість скорочення та розслаблення серцевого м'яза (dp/dt_{max} , dp/dt_{min} , мм рт. ст./с, відповідно) [1, 3, 4]. Зазначені показники реєструвалися синхронно в динаміці за допомогою багатифункціональної фізіологічної системи поліграф RM-6000 (Nichon Kohden, Японія).

Результати та їх обговорення

За результатами візуального обстеження у всіх тварин з групи

контрольної патології, яким було накладено лігатуру на ліву нижню коронарну артерію, спостерігалось повнокрів'я в зоні лігатури, свіжі крововиливи, а ділянка лівого шлуночка серця нижче лігатури була синявою, деякі м'язові волокна не скорочувалися, верхівка серця піднімалася догори. З боку фізіологічних показників серцевої діяльності відзначалось прогресуюче з часом зменшення об'ємної швидкості коронарного кровотоку (КК) (табл.), що співпадає з даними літератури про динаміку розвитку ішемічного процесу у міокарді [2, 4]. Як свідчать дані табл., у неліктованих тварин спостерігалось зниження артеріального тиску крові (систолічного, діастолічного, середнього), значно знижувався тиск крові у порожнині лівого шлуночка серця, подовжувався час акти-

вації скорочення міокарда при зменшенні швидкості скорочення та розслаблення серцевого м'яза.

При ЕКГ-обстеженні на електрокардіограмах собак з групи контрольної патології з'являлись шлуночкові екстрасистоли, реєструвалось зміщення сегменту ST від ізолінії, інверсія та збільшення амплітуди зубця T, зменшення вольтажу зубця R. Дані ЕКГ узгоджуються з динамікою змін прямих гемодинамічних показників, визначених у дослідах на тваринах цієї групи, які віддзеркалюють прогресивне зниження об'ємної швидкості коронарного кровотоку. Такі результати свідчать про пригнічення процесів скорочення міокарда за умов ішемії і порушення коронарного кровотоку, що співпадає з численними даними літератури [4, 12].

Отже, відтворення експериментальної ішемії міокарда у собак з

групи контрольної патології супроводжувалось проявом негативної інотропної реакції, розвитком гіпотонії, брадикардії, порушенням провідної системи серця, розладом співвідношення коронарного кровотоку, скорочувальної активності міокарда і продуктивності серця.

Застосування елгацину, яке передувало моделюванню експериментальної ішемії міокарда, перешкоджало зниженню об'ємної швидкості коронарного кровотоку порівняно із нелікованими тваринами, хоча і відзначалась певна тенденція до зменшення значення згаданого показника (табл.). У дослідних собак, які отримували елгацин, практично на рівні контрольної патології залишались показники артеріального тиску, тиску крові у порожнині лівого шлуночка серця та швидкості скорочення і розслаблення серцевого м'язу (dp/dt_{max} та dp/dt_{min} , відповідно). Поряд із зазначеним під впливом елгацину дещо нормалізувались ритм і частота серцевих скорочень: спостерігалось менш значиме зменшення ЧСС (на 16% від вихідного значення),

ніж у тварин з групи контрольної патології (на 20-26% від вихідного значення); лише у 1 з 3 тварин відзначались поодинокі екстрасистולי шлуночкового генезу.

Отже, застосування елгацину у профілактичному режимі повністю не усуває змін, що спричиняються лігуванням коронарної артерії, але покращує певною мірою провідну функцію міокарда. Проведені дослідження свідчать, що за умов експериментальної ішемії міокарда елгацину властива слабка антиаритмічна дія. В умовах наведених дослідів досить важливою особливістю елгацину є вплив на коронарні судини, про що свідчить менш виражене зниження об'ємної швидкості коронарного кровотоку за умов ішемії. Встановлений факт дає підставу констатувати, що елгацину притаманна м'яка антиангінальна дія.

Таким чином, у дослідях на собаках показаний помірний кардіопротекторний ефект елгацину в умовах ішемічного ушкодження міокарда. Терапевтична дія елгацину обумовлюється, насамперед, його антиаритмічними властиво-

стями, які реалізуються через здатність елаготанінів модулювати процес окисного метаболізму у міокарді [8]. Визначена у дослідях антиангінальна дія елгацину може обумовлюватися відомими спазмолітичними властивостями поліфенольних сполук, а також впливом елаготанінів на обмін Ca^{2+} через модулювання Са-аккумуляуючої активності саркоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів [5, 7].

ВИСНОВКИ

1. На моделі експериментальної ішемії міокарда у собак встановлена наявність кардіопротекторної дії у елгацину — оригінального лікарського засобу на основі рослинних елаготанінів.

2. Кардіопротекторна активність елгацину реалізується через помірно виражені антиаритмічні властивості та антиангінальну дію.

3. На механізмі кардіопротекторної активності препарату базується здатність елаготанінів до нормалізації зрушень окисного метаболізму в ішемізованому міокарді, яка опосередковується наявними антиоксидантними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кантор Б.Я., Яблучанский Н.И., Шляховер В.Е. *Нелинейная кардиобиомеханика левого желудочка*. — К.: Наукова думка, 1991. — 211 с.
2. Маркова О.О. *Міокардіодистрофія і реактивність організму*. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. — 150 с.
3. Портной В.Ф., Дворкин Г.Ф. // *Экспер. хирург. и анестезиол.* — 1971. — №5. — С. 3-10.
4. Рашмер Р. *Динамика сердечно-сосудистой системы*. — М.: Медицина, 1981. — 600 с.
5. Antipenko A.Y., Spielman A.I., Kirchberger M.A. // *J. of Pharmacol. and Exper. Therapeutics*. — 1999. — №1. — P. 227-234.
6. Akae M., O'Rourke B., Teshima Y. et al. // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 92, №2. — P. 186-194.
7. Berrebi-Bertrand I., Lahouratate P., Lahouratate V. et al. // *Eur. J. Biochem.* — 1997. — Vol. 247, №3. — P. 801-809.
8. Ferguson L.R. // *Mutation Res.* — 2001. — №475. — P. 89-111.
9. Gamaley I.A., Klyubin I.V. // *Inter. Rev. Cytol.* — 1999. — Vol. 188. — P. 203-255.
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.
12. Willems J.L., Willems R.J., Willems G.M. et al. // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82, №4. — P. 1147-1158.

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

Надійшла до редакції 03.05.2006 р.

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ВЕСТИБУЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ КІНЕТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

Г.І.Квітчата, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: оптокінетичний ністагм; амплітуда; частота; бемітил; скополамін

Проведено порівняльний аналіз вестибулопротекторної дії скополаміну та похідного 2-меркаптобензімідазолу бемітилу на моделі експериментальної хвороби руху (оптокінетична стимуляція). Вивчався вплив бемітилу в дозах 50 мг/кг; 100 мг/кг і 200 мг/кг і препарату порівняння "Скополамін" у дозі 1 мг/кг на графічні показники оптокінетичного ністагму: амплітуду та частоту протягом 60 хвилин після внутрішньоочеревинного введення водних розчинів речовин. Виявлено, що амплітудочастотна характеристика оптокінетичного ністагму пригнічується речовинами, що вивчаються. Оскільки реверсивний постоптокінетичний ністагм служить показником постімпульсної активності, вивчався вплив досліджуваних сполук і на його показники. Найбільш вірогідне пригнічення ОКН і РПН спостерігалось під впливом бемітилу в дозі 200 мг/кг. Напрямок досліджень, що проводяться, може бути перспективним як у фундаментально-теоретичному, так і у практичному відношенні, а отримані результати потребують подальшого поглибленого вивчення та аналізу.

Розробка нових ефективних засобів для профілактики і лікування вестибулярних порушень є важливим етапом збереження здоров'я працівників, професійні умови діяльності яких пов'язані з негативним впливом на вестибулярний аналізатор специфічних і неспецифічних подразників (льотчиків, космонавтів, моряків, водіїв автомобільного транспорту, машиністів електропоїздів тощо). Критичний аналіз можливостей сучасної фармакотерапії дозволив зробити висновок, що відсутня загальноприйнята патогенетична стратегія профілактики і терапії вестибулопатій [2], а кількість вестибулопротекторів обмежена [6, 7]. Пошук ефективних вестибулопротекторів залишається актуальним [3] і сьогодні, але проблема далека від успішного вирішення [13].

Оскільки похідні меркаптобензімідазолу є актопротекторами і

стреспотекторами [1], логічно припустити наявність у них вестибулопротекторного ефекту. Нам видавалося доцільним провести експериментальне дослідження похідного 2-меркаптобензімідазолу бемітилу як вестибулопротектора і порівняти його вестибулокоригуючу дію з ефектом препарату, який давно використовується за показниками — скополаміном [8].

Відомо, що оптокінетична стимуляція провокує фізіологічне зорове запаморочення (оптокінетична хвороба руху) [4, 5], тому ми обрали методику оптокінетичної стимуляції [9, 10, 11] для моделювання хвороби руху і виявлення протизахитуючих властивостей похідного меркаптобензімідазолу — бемітилу.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 42 кроликах самцях породи шиншила

вагою 2,25-3,30 кг. Досліджувані речовини у вигляді водних розчинів вводилися внутрішньоочеревинно в дозах: для скополаміну 1 мг/кг; для бемітилу 50 мг/кг; 100 мг/кг і 200 мг/кг. Кролика розміщали на стенді, який знаходився у середині циліндра, і фіксували таким чином, що виключався рух його голови, а у полі зору постійно знаходилися білі смуги, що змінюються. Ністагм реєстрували на електроенцефалографі ЕЕГ-4, біопотенціали на який подавалися з електродів, вживлених у зовнішні кути очей. Електродами служили кільця з інтактного металу діаметром 0,5 см, вживлені за 3 дні до реєстрації біопотенціалів, що дозволяло уникнути стресових реакцій тварин на вживляння електродів і адаптування до умов досліду. При аналізі графічного запису оптокінетичний ністагм (ОКН) [11] і реверсивний постоптокінетичний ністагм (РПН) вимірювали їхню частоту та амплітуду з урахуванням виявлених особливостей залежності частоти, амплітуди і тривалості ОКН і РПН від індивідуальних властивостей організму та

Г.І.Квітчата — канд. мед. наук, доцент кафедри фармацевтичної технології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

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

Таблиця 1

Динаміка частоти оптокінетичного ністагму (уд/с) у кроликів при введенні скополаміну і бемітилу ($M \pm m$)

Характер досліджу	Доза, мг/кг	Час від початку ОК-стимуляції, хв					
		1	5	15	30	45	60
Інтактні тварини	-	0,59±0,071	0,78±0,108	0,88±0,082	0,93±0,105	0,95±0,049	0,93±0,058
Фіз. розчин (контроль)	Еквівалентний обсяг	0,53±0,081	0,73±0,066	0,86±0,046	0,91±0,041	0,98±0,060	1,00±0,103
Скополамін	1	0,75±0,076*	0,09±0,121*	0,18±0,111*	0,06±0,102*	1,23±0,074*	1,22±0,103*
Бемітил	50	0,49±0,03	0,76±0,064	0,94±0,041	1,00±0,041	0,04±0,31	1,04±0,044
Бемітил	100	0,33±0,027*	0,42±0,022*	0,32±0,018*	0,22±0,018*	0,15±0,015*	0,06±0,007*
Бемітил	200	0*	0,32±0,025*	0,42±0,065*	0,28±0,017*	0*	0*

Примітки:

- 1) * — $p < 0,05$ стосовно показників контрольної групи тварин;
2) $n=7$ — кількість тварин у кожній групі.

інтенсивності попередньої оптокінетичної стимуляції [12]. На цій основі була розроблена оптимальна методика проведення експерименту.

Досліди ставили в затемненому приміщенні при електричному освітленні. ОК-стимуляцію здійснювали безупинно протягом 60 хв після введення досліджуваних речовин у визначених дозах. ОК-стимуляцію переривали шляхом вимикання світла в приміщенні (момент вимикання реєстрували на спеціальному каналі ЕЕГ). Графічний запис ОКН проводився з такими інтервалами: 1 хв із моменту початку ОК-стимуляції, 15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв.

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-кри-

терію Стьюдента. Розбіжності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими даними (табл. 1) ОК-стимуляція протягом 60 хв у інтактній групі тварин викликала зростання частоти ОКН від 32% на 5 хв реєстрації до 49% на 15 хв реєстрації в порівнянні з вихідною величиною. На 30 хв частота ОКН виросла на 58% і залишалася такою до кінця експерименту. Збільшення частоти ОКН спостерігалось і у контрольній групі тварин, яким вводили фізіологічний розчин в еквівалентному обсязі. Якщо вихідна частота на 1 хв ОК-стимуляції складала $0,53 \pm 0,081$ уд/з, то до 5 хв

вона зросла на 38% у порівнянні з вихідною, на 15 хв — на 62%, на 30 хв була на 72% вище за вихідну величину. Через 45 хв частота ОКН була вище за вихідну на 85% і на 60 хв збільшилася майже вдвічі в порівнянні з 1 хв. Таким чином, у тварин збереглася виявлена раніше особливість до наростання частоти ОКН зі збільшенням ОК-стимуляції. Скополамін (1 мг/кг) вплинув на амплітуду ОКН (табл. 2), що виразилося у її збільшенні на 23% у порівнянні з вихідним значенням на 5 хв спостереження і на 31% на 15 хв реєстрації. Надалі амплітуда ОКН поверталася до вихідного рівня і відрізнялася від нього на 8% на 30 хв досліджу і на 15% на 45 і 60 хв досліджу. І хоча

Таблиця 2

Динаміка амплітуди оптокінетичного ністагму (мв) у кроликів при введенні скополаміну і бемітилу ($M \pm m$)

Характер досліджу	Доза, мг/кг	Час від початку ОК-стимуляції, хв					
		1	5	15	30	45	60
Інтактні тварини	-	240±20,20	260±21,31	280±15,05	270±11,05	260±14,10	260±14,00
Фіз. розчин (контроль)	Еквівалентний обсяг	230±27,03	240±25,0	280±22,04	250±17,07	260±15,15	250±15,10
Скополамін	1	130±11,10*	160±18,13*	170±9,11*	140±8,07*	150±12,11*	150±12,10*
Бемітил	50	210±12,00	220±15,05	170±21,04*	210±22,05	200±11,11	200±9,07
Бемітил	100	190±14,10	200±9,11	170±11,10*	160±11,11	130±14,01*	100±10,06*
Бемітил	200	0*	50±3,03*	50±3,05*	50±3,05*	0*	0*

Примітки:

- 1) * — $p < 0,05$ стосовно показників контрольної групи тварин;
2) $n=7$ — кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3

**Динаміка частоти реверсивного постоптокінетичного ністагму (уд/с)
у кроликів при введенні скополаміну і бемітилу (M±m)**

Характер досліджу	Доза, мг/кг	Час від початку ОК-стимуляції, хв					
		1	5	15	30	45	60
Інтактні тварини	-	0,36±0,078	0,24±0,050	0,22±0,045	0,17±0,02	0,16±0,033	0,12±0,023
Фіз. розчин (контроль)	Еквівалентний обсяг	0,33±0,046	0,21±0,029	0,22±0,034	0,17±0,019	0,14±0,016	0,13±0,015
Скополамін	1	0,20±0,022*	0,18±0,023*	0,19±0,019*	0,22±0,013	1,18±0,024	0,12±0,024
Бемітил	50	0,32±0,029	0,28±0,030	0,29±0,004	0,26±0,036*	0,23±0,033*	0,20±0,003*
Бемітил	100	0,08±0,0005*	0,07±0,0008*	0,05±0,0005*	0,01±0,005*	0,01±0,003*	0*
Бемітил	200	0,42±0,005*	0,01±0,0002*	0,01±0,004*	0*	0*	0*

Примітки:

1) * — $p < 0,05$ стосовно показників контрольної групи тварин;

2) $n=7$ — кількість тварин у кожній групі.

величина амплітуди ОКН була майже стабільною протягом 60 хв, у порівнянні з контролем відзначений виражений депримуєчий вплив скополаміну в кожному епізоді реєстрації. Так, на 1 хв він пригнічував амплітуду ОКН на 43% стосовно контролю, на 5 хв — на 33%, на 15 хв — на 44%, на 45 хв — на 42% і на 60 хв — на 60%. Бемітил вже в дозі 50 мг/кг перешкодив підвищенню значень амплітуди ОКН, що відзначалося в контролі. На 5 хв реєстрації спостерігалось незначне її збільшення, але з 15 хв чітко виявляється пригнічуюча дія бемітилу в цій же дозі на досліджуваній параметр ОКН. Амплітуда ОКН була нижче на 19% на 15 хв у порівнянні з вихідним значенням. На 30 хв, на 45 хв і 60 хв амплітуда практично відповідала вихідній. Стосовно контрольної групи пригнічення складало від 9% до 39% у різні періоди спостереження.

Бемітил у дозі 100 мг/кг з 15 хв чинив пригнічуючу дію на амплітуду ОКН. Її зниження на 15 хв складало 10% у порівнянні з вихідним значенням, а на 16% нижче за вихідну величину вона була на 30 хв досліджу. Подальша реєстрація дозволила виявити подальше пригнічення амплітуди ОКН. Результатом аналізу амплітуди ОКН було виявлення здатності скополаміну і бемітилу вірогідно пригнічувати цей параметр із першої хвилини після введення.

Оскільки РПН є результатом тривалого оптокінетичного впливу, це може служити об'єктивним показником постстимулюєчої активності не тільки нижчих, але і вищих центрів зорової системи. Нами досліджувався РПН в умовах цього ж експерименту. Виявлено, що частота РПН (табл. 3) в інтактних тварин знижувалася зі збільшенням експозиції експерименту. Якщо на 5 хв вона була на 33% нижче за вихідну, то на 60 хв — вже на 67%. Таке ж зниження частоти РПН спостерігалось й у групі контролю. Скополамін у досліджуваній дозі не змінив відзначену тенденцію до зниження частоти РПН у інтактної і контрольної груп. Як і в попередніх випадках, пригнічення збільшувалося зі збільшенням часу спостереження.

У порівнянні з контрольною групою пригнічення частоти РПН скополаміном було статистично достовірним на 1 хв після його введення, а на 30 хв і 45 хв воно не збільшувалося. Бемітил у дозі 50 мг/кг чинив такий же вплив. Бемітил у дозі 100 мг/кг уже на 30 хв досліджу майже повністю пригнічував частоту РПН, що складало 87% у порівнянні з 1 хв спостереження; таке ж пригнічення відзначене і на 45 хв, і до 60 хв. РПН був цілком пригнічений. У порівнянні з контролем введення 100 мг/кг бемітилу на 1 хв вірогідно на 76% пригнічувало частоту РПН; пригнічення наростало

зі збільшенням експозиції і завершилося повним пригніченням РПН через 60 хв 200 мг/кг бемітилу вже на 5 хв реєстрації пригнічувало частоту РПН на 98% у порівнянні з 1 хв, така ж картина була і на 15 хв, а починаючи з 30 хв РПН зникла. Стосовно контрольних тварин пригнічення на 95% було вже на 5 хв реєстрації, таким же воно було і на 15 хв, а повне пригнічення РПН наставало, починаючи з 30 хв. Фізіологічний розчин, скополамін у дозі 1 мг/кг і бемітил у дозі 50 мг/кг істотно не змінюють перебіг подій. Виражену депримуєчу дію на частоту РПН виявив бемітил у дозі 100 мг/кг; 200 мг/кг і у деякі періоди спостереження скополамін.

Як показали проведені дослідження, амплітуда РПН (табл. 4) під впливом досліджуваних речовин характеризується зниженням абсолютних значень зі збільшенням експозиції експерименту. У контрольній групі тварин спостерігалось таке ж пригнічення амплітуди з 5 хв по 60 хв експерименту. Уведення скополаміну в дозі 1 мг/кг не змінило тенденцію до зниження амплітуди РПН. У порівнянні з контрольною групою пригнічення амплітуди РПН скополаміном у дозі 1 мг/кг було явним і коливалось від 44% до 20%. Бемітил, уведений у дозі 50 мг/кг, знижував досліджуванний параметр на 15 хв досліджу на 18% стосовно вихідного значення

**Динаміка амплітуди реверсивного постоптокінетичного ністагму (мв)
у кроликів при введенні скополаміну і бемітилу (M±m)**

Характер досліджу	Доза, мг/кг	Час від початку ОК-стимуляції, хв					
		1	5	15	30	45	60
Інтактні тварини	-	220±36,53	170±21,50	120±15,36	120±23,15	130±11,51	110±23,11
Фіз. розчин (контроль)	Еквівалентний обсяг	160±19,21	140±16,14	130±18,71	110±14,14	100±15,41	100±13,11
Скополамін	1	90±4,4*	80±8,13*	70±8,14*	180±6,17*	80±7,81*	70±6,15*
Бемітил	50	110±12,14*	110±11,03	90±8,11*	90±9,01	90±8,11	90±7,14*
Бемітил	100	160±12,11	120±14,01	110±17,13*	50±5,17*	40±3,92*	0*
Бемітил	200	70±12,91*	30±3,04*	10±1,05*	0*	0*	0*

Примітки:

1) * — $p < 0,05$ стосовно показників контрольної групи тварин;

2) $n=7$ — кількість тварин у кожній групі.

ня і не змінювався протягом усього періоду спостереження. Стосовно контролю пригнічення було статистично достовірним тільки на 1 хв експерименту і склало 31%. Збільшення дози бемітилу в два рази (100 мг/кг) чинило більш виразний пригнічуючий вплив на амплітуду РПН уже через 5 хв. На 5 хв реєстрації під впливом зазначеної дози бемітилу відзначалося зниження амплітуди РПН на 25% у порівнянні з вихідним значенням. На 15 хв воно було нижче на 31% у порівнянні з 1 хв, на 30 хв нижче на 69% стосовно вихідного значення, на 45 хв пригнічення амплітуди РПН склало 75% стосовно вихідної величини і показник РПН цілком пригнічувався на 60 хв спостереження. У порівнянні з контрольними значеннями амплітуди РПН

відзначалося її достовірне пригнічення з 30 хв дослідження, що склало 55%; на 45 хв воно складало 60% і РПН зник на 60 хв. Під впливом бемітилу в дозі 200 мг/кг відзначалося пригнічення в порівнянні з вихідною величиною на 5 хв спостереження і зниження значення на 86% на 15 хв реєстрації, а також відсутність РПН із 30 хв реєстрації. Стосовно контролю достовірне пригнічення амплітуди РПН відзначалося на 1 хв реєстрації — на 56%, на 5 хв — на 79%, на 15 хв — на 92% і з 30 хв — повне пригнічення РПН. Таким чином, скополамін і бемітил у досліджуваних дозах пригнічують і амплітуду РПН.

ВИСНОВКИ

1. Амплітудно-частотна характеристика ОКН пригнічувалась до-

сліджуваними речовинами, причому виразність депримуєчого впливу носила різноманітний характер у кожному конкретному випадку.

2. Бемітил у дозі 200 мг/кг значно пригнічував амплітуду ОКН на відміну від скополаміну.

3. Вплив на частоту та амплітуду РПН скополаміну і бемітилу був подібним, але на відміну від скополаміну бемітил виявив більш значимий пригнічувальний вплив на досліджувані характеристики.

4. Напрямок проведених досліджень представляється перспективним як у фундаментально-теоретичному, так і у практичному відношенні, а отримані результати потребують подальшого поглибленого вивчення та аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Квітчатта Г.І. // *Експер. і клін. медицина*. — 2000. — №2. — С. 16-19.
2. Квітчатта Г.І. // *Вісник проблем сучасної медицини*. — 1995. — Вип. 9. — С. 23.
3. Квітчатта Г.І. // *Клінічна фармація*. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 32-34.
4. Склот И.А., Цемахов С.Г. *Нистагм*. — Мн: *Вышейш. шк.*, 1990. — 240 с.
5. Тимербаева С.Л., Алексеева Н.С. *Кохлеовестибулярные нарушения сосудистого генеза: эффективность вазобрала* // *Тез. докл. VIII Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*. — М., 2001. — С. 86.
6. Brooker G.B. // *Drugs*. — 2003. — Vol. 2. — P. 77-89.
7. Chajfe B.J., Tankanow R.M. // *Clin. Pharm.* — 2001. — №10. — P. 430-446.
8. Chissold S.P., Heel R.C. // *Drugs*. — 1998. — №29. — P. 189-207.
9. Hu S., Stern R. // *Aviat. Space Environ. Med.* — 1998. — Vol. 69, №12. — P. 1162-1165.

10. Hu S., Willonghty L.M., Lagomarsino J.F., Jaeger H.Ac. //Percept Mot. Skills. — 1996. — Vol. 82, №3. — P. 859-864.
11. Hu S., Mc Chesney K.A., Player R.A. et al. //Aviat. Space Environ. Med. — 1999. — Vol. 70, №8. — P. 759-756.
12. Lestic K.R., Stickgold R., Dizio P. et al. //Arch. Hal. Diol. — 1997. — Vol. 135, №3. — P. 219-228.
13. Therapeutic information Resources Australia Fly Limited, Canberra, 1999. — P. 439-463.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (057) 732-27-98.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету

Надійшла до редакції 26.12.2005 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Локрен”** (табл. ділимі, в/о по 20 мг) виробництва “Sanofi-Winthrop”, Франція

Хворій М. (50 років) на ІХС: стенокардія напруження, постінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба III стадії був призначений локрен (перорально 20 мг 1 раз на добу). Через 1 добу після застосування у неї з'явилися почервоніння всього тіла, дрібноплямисті висипання на тулубі, кінцівках, розвинувся набряк Квінке. Також хвора приймала молсидомін, предуктал, егілок, еналаприл. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою супрастину. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Алергологічний анамнез не обтяжений.

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

Про підозрювану побічну дію препарату **“Фотил форте”** (краплі очні по 5 мл у фл.-крапельниці) виробництва “Santen Oy”, Фінляндія

Хворій Б. (71 рік) з метою зниження підвищеного внутрішньоочного тиску був призначений Фотил Форте (по 1 краплі в обидва ока 2 рази на добу). Через 1 добу після першої інстиляції у неї почалися слезотеча, гіперемія країв повік. Після відміни 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 Луганського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

ПРОТИВИРАЗКОВА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ “ЛОКОРИН” НА МОДЕЛІ НПЗЗ-ІНДУКОВАНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ

Л.В.Галузинська, Л.М.Вороніна, О.І.Набока

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати; ліпооксигеназа; противиразкова активність; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантна система

Як відомо, одним з побічних ефектів дії НПЗЗ є пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Проблема попередження та лікування даної патології є актуальною у фармації і медицині. Проведене дослідження впливу поліфенольного комплексу “Локорин” на перебіг НПЗЗ-індукованої виразки шлунка на моделі індометацинової виразки. В умовах експериментальної виразки шлунка досліджувався вплив екстракту на зміну показників перекисного окиснення та антиоксидантного захисту в гомогенатах шлунка та печінки в умовах даної патології. Доведена наявність противиразкової дії локорину, яка співставляється за виразністю з ефектом кверцетину. Противиразковий ефект досліджуваного екстракту і препарату порівняння пов’язаний, напевно, зі здатністю поліфенольних сполук, які входять до їх складу, інгібувати ліпооксигеназу та пригнічувати синтез лейкотрієнів, які відіграють провідну роль у механізмі утворення НПЗЗ-індукованої виразки шлунка. Показано, що екстракт “Локорин”, як і кверцетин, гальмують перебіг реакцій переокиснення ліпідів і підтримують ендогенні системи антиоксидантного захисту.

Найсерйознішим побічним ефектом НПЗЗ є пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [4, 8, 12, 13]. Інгібування циклооксигенази, яке лежить в основі протизапальної дії НПЗЗ, тягне за собою, по-перше, надлишкову продукцію метаболітів ліпооксигеназного перетворення арахідонової кислоти — лейкотрієнів, а по-друге, посилене генерування радикалів кисню внаслідок збільшення активності 5'-ліпооксигенази збільшує судинні порушення та сприяє міграції нейтрофілів у вогнище запалення [6, 7, 15]. Численні свідчення підтверджують цю концепцію: встановлено, що зниження рівня простагландинів при моделюванні виразок шлунка у щурів призводить до збільшення вмісту лейкотрієнів (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТВ₄) [9, 10, 14]. Враховуючи це, можна стверджу-

вати, що пошук лікарських засобів, які б виступали антагоністами лейкотрієнів або інгібували ліпооксигеназу, є актуальним у сучасній медицині та фармації.

У результаті попередніх досліджень, які виконувалися на кафедрі біохімії НФаУ, було встановлено, що діючі речовини рослинного комплексу “Локорин” активно інгібують ліпооксигеназу, пригнічують процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та нормалізують антиоксидантний захист організму при різних патологічних станах [3]. Тому метою роботи було вивчення впливу поліфенольного комплексу “Локорин” на перебіг НПЗЗ-індукованої виразки шлунка та встановлення противиразкової активності екстракту. Аналіз літературних джерел показав виключну роль, яку відіграє гіперліпопероксидація у патогенезі виразкової хво-

роби [16]. Тому доцільним було вивчення впливу екстракту на зміну показників перекисного окиснення та антиоксидантного захисту в гомогенатах шлунка та печінки в умовах даної патології.

Матеріали та методи

Дослідження проводили відповідно до національних “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985). У досліджах використовували білих нелінійних щурів масою 120-140 г, які утримувалися на стандартному раціоні в умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Вивчення противиразкової активності проводили на моделі індометацинової виразки шлунка [7]. Тварини були поділені на 4 групи по 6 щурів у кожній: 1 група — інтактні тварини; 2 група — конт-

**Противиразкова активність екстракту “Локорин”
та кверцетину в умовах індометацинової
виразки шлунка (n=24)**

Група тварин	Кількість виразок	Противиразкова активність, %
Контрольні тварини (індометацинова виразка)	6,1±0,47	—
Тварини, яких лікували екстрактом “Локорин”	3±0,29*	50,8
Тварини, яких лікували кверцетином	3,5±0,22*	42,6

Примітки:

- 1) * — розбіжність достовірна по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$);
2) n=6 — кількість тварин у кожній групі

рольні тварини, в яких моделювали виразку; 3 група — тварини з виразкою, яких лікували екстрактом “Локорин” в дозі 50 мг/кг (ЕД₅₀ за протизапальною активністю); 4 група — тварини з виразкою, яких лікували препаратом порівняння кверцетином (виробництво БХФЗ, м. Київ, Україна) в умовно терапевтичній дозі 5 мг/кг [5]. Індометацинову виразку моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням індометацину в дозі 20 мг/кг. Потім тварин 3-ої групи лікували локорином, а 4-ої групи — кверцетином впродовж трьох діб. Після цього під ефірним наркозом щурів виводили з експерименту і для подальших досліджень вилу-

чали шлунок та печінку. Проводили макроскопічне дослідження шлунка та підраховували кількість виразок. Противиразкову активність досліджуваних речовин розраховували за формулою [7]:

$$A = 100 - (C_d / C_k \cdot 100),$$

де: C_k — кількість виразок у групі контрольних тварин;
C_d — кількість виразок у групі дослідних тварин.

У гомогенатах шлунка та печінки визначали концентрацію ТБК-активних продуктів [1] та відновленого глутатіону (ВГ) [1].

Статистична обробка результатів проведена за допомогою системи Excel MS Office та методів параметричної статистики з ви-

користанням Т-критерію Стьюдента [2].

Результати та їх обговорення

На третю добу експерименту у нелікованих тварин спостерігались виразки (6,1±0,47) та сильна гіперемія слизової. Дослідження показників ПОЛ та антиоксидантної системи в гомогенаті шлунка показало, що рівень ТБК-реактивних дозостовірно перевищує такий показник у інтактних тварин в 2,1 рази, а концентрація відновленого глутатіону достовірно знижувалась у порівнянні з інтактними тваринами в 2,2 рази. Це свідчить про очевидну активацію вільнорадикальних механізмів ульцерогенезу, яка супроводжувалась пригніченням неферментативної ланки антиоксидантного захисту у нелікованих щурів. Експериментально з'ясовано, що введення індометацину щурам у великих дозах викликає, як правило, порушення функціонального стану печінки: інтенсифікацію перекисного окиснення мембран гепатоцитів, зменшення резерву відновленого глутатіону [11]. Тому об'єктом досліджень була також печінка. Наші дослідження підтвердили гепатотоксичність цього НПЗЗ, яка супроводжувалась достовірним по відношенню до інтакту збільшенням концентра-

Таблиця 2

Вплив екстракту “Локорин” на перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему білих щурів при індометацинової виразці шлунка (n=24)

Показник	Дослідні групи тварин			
	інтактні тварини	контрольні тварини (індометацинова виразка)	тварини, яких лікували локорином	тварини, яких лікували кверцетином
У гомогенаті шлунка				
ТБК-реактанти, нмоль/г	2,52±0,081	5,12±0,90*	3,92±1,25*	3,9±0,78*
ВГ, мкмоль/г	5,66±0,76	2,54±1,01*	5,09±0,63**	4,95±1,07**
У гомогенаті печінки				
ТБК-реактанти, нмоль/г	3,77±0,28	7,99±1,14*	5,23±0,32*/**	5,76±1,03*/**
ВГ, мкмоль/г	11,4±1,41	6,72±0,92*	8,44±0,76*/**	8,09±0,61*/**

Примітки:

- 1) * — розбіжність достовірна по відношенню до інтакту ($p \leq 0,05$);
2) ** — розбіжність достовірна по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$);
3) n=6 — кількість тварин у кожній групі.

ції ТБК-реактивів у 2,1 рази та зменшення рівня відновленого глутатіону в 1,7 рази.

Лікування екстрактом “Локо-рин” достовірно зменшувало виразкоутворення більш ніж у 2 рази в порівнянні з нелікованими тваринами (кількість виразок дорівнювала $3 \pm 0,29$), набряк та гіперемія майже не спостерігались. Дослідження впливу “Локорину” у дозі 50 мг/кг на формування експериментальної виразки шлунка у білих щурів дозволило констатувати наявність противиразкової активності, яка склала 50,8%. Зміни показників ПОЛ та антиоксидантої системи мали спрямованість до нормалізації. Локалізація процесу ПОЛ на рівні шлунка при застосуванні екстракту “Локорин” підтверджувалась достовірним зменшенням вмісту ТБК-реактивів у гомогенаті печінки в 1,5 рази в порівнянні з нелікованими тваринами. Спостерігалось також достовірне підвищення глутатіонового захисту в 2 рази у

гомогенаті шлунка та в 1,3 рази у гомогенаті печінки (визначали за вмістом ВГ та печінки). У гомогенаті шлунка рівень ТБК-реактивів був нижчий в 1,3 рази, ніж у нелікованих тварин.

Противиразкова активність препарату порівняння кверцетину в наших дослідженнях досягла 42,6%. Гальмування процесу ПОЛ під впливом кверцетину відобразилось достовірним до значень контрольної патології зменшенням ТБК-реактивів у гомогенаті шлунка та печінки в 1,3 та в 1,4 рази відповідно. З боку системи антиоксидантного захисту при застосуванні кверцетину спостерігалось достовірне підвищення ВГ у тканині шлунка та печінки.

Таким чином, в умовах експериментальної виразки шлунка у білих щурів доведена наявність противиразкової дії екстракту “Локорин”, яка є співставлюваною за виразністю з ефектом кверцетину. Противиразковий ефект досліджуваного екстракту і препарату порів-

няння пов’язаний, вірогідно, зі здатністю поліфенольних сполук, які входять до їх складу, інгібувати ліпооксигеназу та пригнічувати синтез лейкотрієнів, які відіграють провідну роль у механізмі утворення НПЗЗ-індукованої виразки шлунка. Показано, що екстракт “Локорин” та кверцетин гальмують перебіг реакцій переокиснення ліпідів і підтримують ендогенні системи антиоксидантного захисту.

ВИСНОВКИ

Отримані результати показали що:

1. На моделі індометацинової виразки шлунка екстракт “Локорин” має виражену противиразкову активність, що відповідає аналогічній дії препарату порівняння кверцетину.

2. Отримані результати є підставою для проведення подальших досліджень з метою впровадження екстракту “Локорин” у медичну практику для лікування та профілактики НПЗЗ-індукованих виразок шлунка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.Пб.: ИКФ “Фолиант”, 2000. — 104 с.
2. Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Набока О.І., Вороніна Л.М., Тимошенко О.П. та ін. // *Лекарства — человеку: Сб. научн. статей.* — Х., 2002. — Т. 17, №1. — С. 266-268.
4. Насонова В.А. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол.* — 1994. — №1. — С. 7-10.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // *Доклады АН СССР.* — 1979. — С. 1513-1516.
6. Свинцицкий А.С. // *Научно-практ. ревматол.* — 2002. — №3. — С. 26-31.
7. Derelanko M.G., Long G.T. // *Dig. Dislases and Sci.* — 1980. — Vol. 25, №11. — P. 830-838.
8. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 946-951.
9. Fierro-Carrion G., Ram C.V. // *Amer. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 775-776.
10. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 037-945.
11. Henry D., Lim LL-Y., Garcia-Rodriguez L.A. et al. // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1563-1566.
12. Kapui Z., Boer K. // *Arzneimittelforsch.* — 1993. — Vol. 43. — P. 767-771.
13. Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 5-18.
14. Mann J.F., Goering M. // *Clin. Nephrol.* — 1993. — Vol. 39. — P. 1-6.
15. Middleton E.Jr. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
16. Yokozawa T., Chen C.P., Dong E. et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 56, №2. — P. 213-222.

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

Надійшла до редакції 21.03.2006 р.

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ГЕПАТОТРОПНОЇ ДІЇ НОВИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ

О.Я.Міщенко, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гепатотропна активність; поллентар; феполен; фелентар

На моделі хронічного тетрахлорметанового гепатиту проведена морфологічна оцінка гепатотропної дії нових комбінованих засобів адаптогенної дії поллентару, феполену та фелентару, розроблених у НФаУ, у порівнянні з екстрактом елеутерокока, пивними дріжджами з бурштиновою кислотою та силібором. Встановлено, що нові комбіновані засоби феполен та фелентар, як і препарат "Силібор", проявляють достатньо виразну гепатопротекторну дію; екстракт елеутерокока та пивні дріжджі з бурштиновою кислотою (БК) мають дуже слабку гепатопротекторну активність. За виразністю антинекротичної дії та нормалізуючим впливом на порушену балочну орієнтацію гепатоцитів феполен та фелентар перевищують гепатопротекторну активність силібору, але децю поступаються йому за гальмівним впливом на паренхіматозну жирову дистрофію і за виразністю активізуючої дії на регенераторні процеси в осередках деструкції. Поллентар проявляє аналогічний за характером та близький за виразністю до силібору антинекротичний ефект і поступається йому за гальмівним впливом на жирову дистрофію та активацією ознак регенерації. Екстракт елеутерокока та пивні дріжджі з БК за ступенем виразності гепатопротекторної дії практично не відрізняються один від одного та значно поступаються силібору.

Сьогодні препарати адаптогенної дії широко використовуються для профілактики та комплексної терапії ряду захворювань та поряд з підвищенням неспецифічної резистентності організму можуть проявляти значний вплив на органи та системи [1, 2, 10, 11]. Перш за все, велике навантаження при фармакотерапії зазнає печінка як провідний метаболізуючий орган. У свою чергу, розвиток уражень функції печінки може супроводжуватись зниженням опору організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища з подальшим порушенням функцій інших органів та систем [8]. Враховуючи вищенаведене, при вивченні нових фармакологічних засобів доцільним є визначення їх впливу на функцію печінки.

У Центральній науково-дослідній лабораторії НФаУ проводиться вивчення нових комбінованих

засобів адаптогенної дії на основі продуктів бджільництва: поллентару, фелентару та феполену, склад яких наведено в табл. 1. За результатами досліджень встановлено, що всі препарати проявляють актопротекторну, антигіпоксичну та стреспротективну дію, одним з механізмів реалізації якої є здатність препаратів пригнічувати інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активізувати антиоксидантний захист (АОЗ) організму тварин [6]. З огляду на це була проведена оцінка гепатотропної дії нових комбінованих засобів в умовах хронічного тетрахлорметанового гепатиту, в патогенезі розвитку якого процесам ліпопероксидації належить провідна роль [8]. За результатами оцінки біохімічних показників було встановлено, що нові комбіновані засоби адаптогенної дії поллентар, феполен та фелентар, як і гепатопротектор

силібор та біологічно активна добавка (БАД) — пивні дріжджі з бурштиновою кислотою (БК) сприяють підвищенню активності антиоксидантного захисту та збереженню глікогенсинтетичної функції печінки, а феполен проявляє вірогідний гальмівний вплив на процеси ПОЛ [6].

Враховуючи вищенаведене, представлялося доцільним доповнити оцінку гепатотропних властивостей досліджуваних засобів за морфологічними показниками.

Матеріали та методи

В експерименті використовували білих нелінійних щурів масою 200-220 г, яких утримували в стандартних умовах виварію. Хронічний гепатит викликали шляхом 16-кратного підшкірного введення 50,0% розчину тетрахлорметану на олії в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла тварин протягом двох місяців двічі на тиждень [5]. Тварин розділили на 8 груп: 1 — інтактні тварини; 2 — група контрольної патології, де щурам вводили тільки 50,0% розчин тет-

Таблиця 1
Склад нових засобів адаптогенної дії

Субстанції	Препарати		
	феполен	поллентар	фелентар
Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП)	+	-	+
Квітковий пилок (КП)	+	+	+
Бурштинова кислота (БК)	-	+	+

рахлорметану. Тварини 3, 4 та 5 груп на тлі введення гепатотоксичну внутрішньошлунково отримували нові комбіновані адаптогенні засоби (поллентар, фелентар, феполен) в середньоєфективних дозах за актопротекторною дією 25 мг/кг. Тварини 6, 7 та 8 груп отримували відповідно препарати порівняння: гепатопротекторний препарат антиоксидантної дії силібор в дозі 30 мг/кг (ЕД₃₀), аналог за складом та дією — пивні дріжджі з БК в дозі 586 мг/кг (БАД, зареєстрована в Україні) та класичний адаптоген — екстракт елеутерокока в дозі 1 мл/кг. Дози останніх двох препаратів перераховані з добової дози людини на дозу для щурів з використанням коефіцієнту стійкості за методом Риболовлева Ю.Р. [5]. Досліджувані препарати вводили щоденно протягом двох місяців у дні введення тетрахлорметану за 1 год до підшкірної ін'єкції гепатотоксичну. Через 24 год після останнього

введення тетрахлорметану тварин декапітували під легким ефірним наркозом, збирали кров та готували гомогенат печінки для визначення біохімічних показників, а також забирали зразки органу для світлооптичного дослідження. Біоптати фіксували в 10% розчині формаліну, проводили дегідратацію в спиртах зростаючої концентрації, заливали в целюдин-парафін. Зрізи профарбовували гематоксилином та еозином [4]. З метою систематизації та порівняння отриманих результатів був проведений бальний аналіз патологічних змін, які спостерігали в печінці щурів дослідних груп. Напівкількісну оцінку деяких морфологічних ознак патології, а саме: рівня руйнівних процесів за виразністю некротичних порушень та жирової дистрофії, рівня відновлювальних процесів за ступенем збереження балочного рисунка та інтенсивності регенераторних проявів у осередках де-

струкції проводили за п'ятибальною шкалою: 0 — відсутність ознаки; 1 бал — слабо виражена ознака; 2 бали — помірно виражена ознака; 3 бали — виражена ознака у порівнянні з групою інтактних тварин. Після цього вираховували сумарний показник стану печінки як суму загального показника руйнівних процесів та загального показника відновлювальних процесів. Визначали також розподіл тварин (у %) у кожній групі за інтенсивністю патологічного процесу та ступенем виразності регенераторних проявів у зонах деструкції. Статистичну обробку результатів проводили непараметричним методом Вілкоксона [2]. Вираженість гепатопротекторної активності досліджуваних засобів оцінювали у порівнянні з групою тварин контрольної патології.

Результати та їх обговорення

На мікропрепаратах печінки тварин з групи інтактного контролю часточковий рисунок тканини не був чітким через практично повну відсутність сполучної тканини між часточками. Межі часточок визначались за триадами (портальними трактами). Самі зони триад були вузькими. Стан ендотелію термінальних гілок вен та артерії, інших кровоносних судин, епітелію жовчних протоків не був змінений. Гепатоцити розташовані радіальними тяжами (балками), що найбільш чітко видно в області центральних вен. Розмір, форма, границі клітин були звичайними. Ядра гепатоцитів в більшості нормохромні. Відмічена помірна варіабельність розмірів у частини ядер. Цитоплазма клітин рівномірно пофарбована, в перинуклеарній зоні видно посилення базофілії. Внутрішні синусоїди розширені незначно, практично не містили кров. Зіркоподібні ретикулоендотеліоцити були в неактивному стані. Наявність двоядерних клітин звичайна (рис., А). Вищенаведена структура була прийнята за норму, а подальшу оцінку патологічного про-

Таблиця 2

Розподіл тварин у групах за інтенсивністю патологічного процесу в печінці, %

Умови досліджу	Інтенсивність			
	слабка	помірна	виразна	дуже виразна
Інтактний контроль, n=6	0	0	0	0
Контрольна патологія (гепатит), n=6	0	16,66	66,66	16,66
Гепатит + феполен, n=7	57,14	28,57	14,28	0
Гепатит + фелентар, n=7	42,85	42,85	14,28	0
Гепатит + поллентар, n=6	20,0	60,0	20,0	0
Гепатит + силібор, n=6	40,0	40,0	0	20,0
Гепатит + пивні дріжджі з БК, n=6	0	50,0	50,0	0
Гепатит + екстракт елеутерокока, n=6	0	50,0	50,0	0

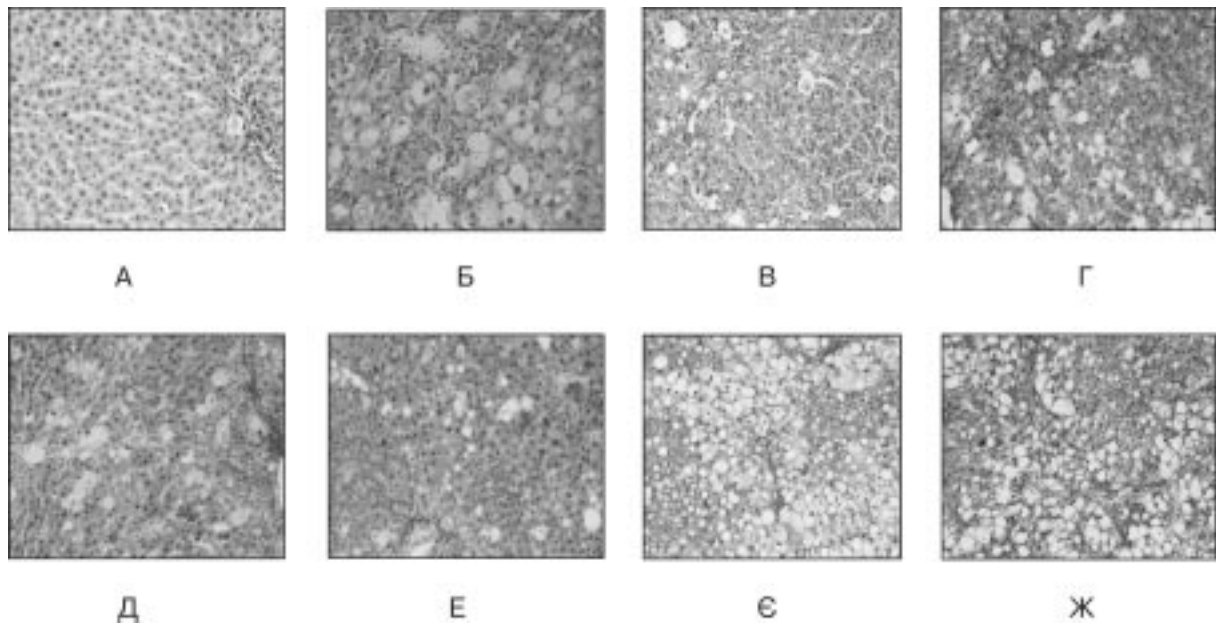


Рис. Морфологічні ознаки патологічного та регенераторного процесів у печінці щурів з хронічним тетрахлорметановим гепатитом. Фарбування гематоксилином та еозином

А — Ділянка печінки інтактного щура. Нормальна гістоструктура тканини, х 400

Б — Ділянка печінки щура з групи контрольної патології. Порушений балочний рисунок тканини, жирова дегенерація і некроз гепатоцитів, запальна клітинна реакція, х 400

В — Ділянка печінки щура після лікування фелоденом. Відновлення балочного рисунка тканини, зменшення жирової дистрофії і некрозу гепатоцитів, х 250

Г — Ділянка печінки щура після лікування фелентаром. Зменшення жирової дистрофії і некрозу гепатоцитів проти контрольної патології, х 250

Д — Ділянка печінки щура після лікування поллентаром. Помірна жирова дистрофія і некроз гепатоцитів, помірна клітинна інфільтрація, х 250

Е — Ділянка печінки щура після лікування силібором. Клітинні проліферати в зонах, де була деструкція, х 250

Є — Ділянка печінки щура після лікування пивними дріжджами з БК. Виражена жирова дистрофія гепатоцитів, х 250

Ж — Ділянка печінки щура після лікування екстрактом елеутерокока. Жирова дистрофія, помірна клітинна проліферація, х 250

цесу проводили у порівнянні зі станом печінки інтактних щурів.

Розподіл тварин у дослідних групах за виразністю патології показано в табл. 2, а за ступенем ак-

тивності регенераторних процесів — у табл. 3. Результати напівкількісної оцінки деяких морфологічних ознак патологічного процесу в печінці щурів наведені в табл. 4.

Таблиця 3

Розподіл тварин за виразністю регенераторних проявів у зонах деструкції в печінці, %

Умови досліджу	Виразність				
	відсутня	слабка	середня	виразна	дуже виразна
Контрольна патологія (гепатит), n=6	66,66	16,66	16,66	0	0
Гепатит + фелоден, n=7	28,57	14,28	0	42,85	14,28
Гепатит + фелентар, n=7	28,57	28,57	28,57	14,28	0
Гепатит + поллентар, n=6	80,0	0	0	0	20,0
Гепатит + силібор, n=6	0	20,0	40,0	20,0	20,0
Гепатит + пивні дріжджі з БК, n=6	66,66	16,66	0	0	16,66
Гепатит + екстракт елеутерокока, n=6	33,33	0	50,0	16,66	0

Аналіз результатів, наведених у табл. 2, 3, 4, показує, що багаторазове підшкірне введення тетрахлорметану викликає в печінці переважної більшості щурів (83,3%) (16,66+66,66%, табл. 2) розвиток патологічного процесу виразної та дуже виразної інтенсивності з ознаками хронізації та дуже слабо вираженими регенераторними проявами. Практично у всіх тварин зони порталних трактів, а також централабулярні області були ушкоджені. Переважна більшість гепатоцитів цих зон була в стані жирової дегенерації та некробіозу. Спостерігали багато жирових мікрокіст (рис., Б). У цитоплазмі частини збережених клітин, окрім жирових, відмічена нерізно виразна гідропічна вакуолізація, виражений поліморфізм цих клітин та ядер. Межова пластинка була зруйнована, що призводило до виникнення пери-

Таблиця 4

Показники напівкількісної оцінки деяких морфологічних ознак патологічного процесу в печінці щурів, бали

Умови досліджу	Ознаки руйнівних процесів, (-)			Ознаки відновлювальних процесів, (+)			Сумарний показник стану печінки
	рівень некротичних порушень	ступінь виразності жирової дистрофії	загальний показник	ступінь збереження балочного рисунка	інтенсивність регенераторних проявів в осередках деструкції	загальний показник	
Інтактний контроль, n=6	0	0	0	4,0	0	0	+ 4,0
Контрольна патологія (гепатит), n=6	- 2,66* (2-3)	- 3,17* (2-4)	- 5,83	+ 1,66* (1-3)	+ 0,5* (0-2)	+ 2,16	- 3,67
Гепатит + феполен, n=7	- 1,28** (1-3)	- 2,14** (2-3)	- 3,42	+ 2,85** (2-3)	+ 2,0** (0-4)	+ 4,85	+ 1,43
Гепатит + фелентар, n=7	- 1,4** (1-3)	- 2,42** (1-4)	- 3,82	+ 2,57** (2-3)	+ 1,28** (0-3)	+ 3,85	+ 0,03
Гепатит + поллентар, n=6	- 2,0** (1-3)	- 2,6 (2-3)	- 4,6	+ 2,8** (2-3)	+ 0,8 (0-4)	+ 3,6	- 1,0
Гепатит + силібор, n=6	- 2,0** (1-3)	- 2,0** (2-2)	- 4,0	+ 2,4** (1-3)	+ 2,4** (1-4)	+ 4,8	+ 0,8
Гепатит + пивні дріжджі з БК, n=6	- 2,5 (2-3)	- 3,33 (2-4)	- 5,83	+ 1,83 (1-3)	+ 0,83 (0-4)	+ 2,66	- 3,17
Гепатит + екстракт елеутерокока, n=6	- 2,5 (2-3)	- 3,33 (3-4)	- 5,83	+ 1,83 (1-2)	+ 1,5** (0-3)	+ 3,33	- 2,5

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідні стосовно групи інтактних тварин, $P_{W} \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення вірогідні стосовно групи контрольної патології, $P_{W} \leq 0,05$;
- 3) n — кількість тварин у групі.

портальних некрозів. Зони некрозів мали нерівні межі, самі некрози займали достатньо велику площу. Запальна інфільтрація була відносно помірно інтенсивності, клітини запалення часто проникали в глибину часточки. Подібні симптоми розглядаються як ознаки хронізації процесу. У зонах часточок, які зберігали свою структуру, відмічали набухання гепатоцитів, дрібнокрапельну вакуолізацію цитоплазми клітин без порушення їх цілісності, помітне коливання розмірів ядер, насиченості їх хроматином. Вміст двоядерних клітин був помірним, мітозу не відмічено. Спостерігали виразне кровонаповнення судин, мілкі діapedезні крововиливи. В окремих портальних трактах була помітна нерізно виражена проліферація холангіол, помірна проліферація біліарного епітелію. Іноді клітини епітелію були набряклими, світлими. Лише у 16,66% тварин описані вище ознаки були виражені помірно.

Досліджувані фармакологічні засоби в різній мірі впливали на активність патологічного та регенераторного процесів у печінці дослідних тварин.

Феполен на тлі введення тетрахлорметану сприяв значному зниженню виразності некрозу, що набагато звужувало зони деструкції, приводило до нормалізації балочної структури у 85,7% щурів (57,14%+28,57%, табл. 2). У печінці цих тварин була знижена інтенсивність жирового переродження гепатоцитів у порівнянні з тваринами групи контрольної патології. Вакуолізація торкалась окремих груп гепатоцитів переважно перипортальних зон, була середньокрапельною з численними великими вакуолями. Коливання цих ознак у різних тварин були незначними в межах норми. Межова пластинка була збережена. У багатьох випадках (57%) в області портальних трактів на місці загиблих гепатоцитів відмічені компактні клітинні інфільтра-

ти-гранульоми, які окреслювали межі часточок (нагадували хибні часточки). В той же час ознаки фіброзу були відсутні (рис., В). В таких окреслених часточках-вузликах частина гепатоцитів була більш великою за розміром. Їх цитоплазма була світлішою з дрібною вакуолізацією та базофільною зернистістю, ядра збільшені, зсунуті до синусоїдального полюсу. В жодному з мікропрепаратів не були відмічені проліферація холангіол та зміни біліарного епітелію. Морфологічні ознаки порушення гемодинаміки тканини були практично відсутні. Все вищевказане свідчить про значно виражену та більш швидку за часом, у порівнянні з тваринами групи контрольної патології, регенерацію паренхіми у цих тварин, про перехід активного патологічного процесу в неактивну стадію та його регресію. Лише у однієї тварини з цієї групи (14,3%, табл. 2) патологічні зміни паренхіми та рівень регенераторних про-

цесів були на рівні контрольної патології.

Фелентар поліпшував морфоструктуру печінки у 85,7% щурів (табл. 2). Найвиразніше це проявилось вірогідним зниженням ознак некрозу, відновленням балочного рисунка тканини, зниженням інтенсивності жирової дистрофії. Вакуолізація в цитоплазмі гепатоцитів коливалась від дрібносередньої до середньовеликої з утворенням мікрокрист. Сам стеатоз часто не мав чітко визначеного зонального прикріплення. Всі показники були аналогічними у тварин в межах однієї групи. Помітних змін у стані термінальних та претермінальних кровоносних судин, внутрішньочасточкових синусоїдів та жовчних протоків не спостерігали (рис., Г). У той же час, у цій групі щурів відмічені достатньо виразні коливання регенераторних ознак у вигляді формування перипортальних гранульом, регенераторних вузликів, що, можливо, свідчить про переважну реалізацію інших механізмів відновлення паренхіми. В одному випадку (14,4%) патологічний процес у печінці був таким, як і у тварин із групи контрольної патології (табл. 2).

Поллентар також проявляв пригнічувальний вплив на розвиток патологічного процесу в печінці у 80% тварин (табл. 2). У тварин цієї групи рівень некротичних ознак у перипортальних і централабулярних зонах знижувався з помірним коливанням, вірогідно краще відновлювався балочний рисунок тканини. Засіб незначно впливав на виразність паренхіматозної жирової дистрофії. Розмір жирових включень був середньодрібним, спостерігалися мікрокисти. Зміни судинного русла, проліферативні явища з боку жовчних протоків були мало вираженими або не прослідковувались (рис., Д). Регенераторні процеси в зонах деструкції були помітними тільки в одному випадку. У 20% тварин зміни структури печінки відповідали таким у тварин із групи контрольної патології.

Після введення препарату порівняння силібору поліпшення мор-

фоструктури виявлене у 80% щурів (табл. 2). У них відмічали зниження некротичних явищ та стеатозу, помітне відновлення порушеного рисунка розташування гепатоцитів у часточках (рис., Е). Ці ознаки були менш виразними, ніж на тлі феполену та фелентару та дещо переважали такі у тварин, лікованих поллентаром. Зміни мікроциркуляторного русла та дуктулярної системи були відсутні. Прослідковували достатню рівномірність поліпшення цих показників у даної частини щурів. У тварин цієї групи ознаки регенераторних процесів були вірогідно набагато більш посилені стосовно аналогічних ознак нелікованих тварин та були найвиразнішими серед тварин усіх дослідних груп, хоча відмічалась варіабельність регенераторної гіперплазії на місці пошкодження паренхіми. У 20% щурів цієї групи порушення структури печінки майже не відрізнялось від тварин із групи контрольної патології, проте і у них спостерігалась певна активізація регенераторних процесів.

Паралельне введення ін'єкцій тетрахлорметану та інших засобів порівняння: пивних дріжджів з БК та екстракту елеутерокока в цілому характеризувалось більш слабким гальмівним впливом на проявлення патологічного процесу в органі, ніж при лікуванні вищенаведеними засобами. У цих групах певне поліпшення стану печінки виявлено у 50% тварин (табл. 2). Рівень некрозу перипортальних та централабулярних зон був майже на рівні контрольної патології. Практично не змінювалась інтенсивність жирової дистрофії гепатоцитів і, як наслідок, не дуже виразно відновлювався балочний рисунок тканини (рис. Є, Ж), (табл. 4). Регенераторні процеси були дуже слабкі у щурів, які одержували пивні дріжджі з БК, та активізувались після введення екстракту елеутерокока (вірогідно вищий бал інтенсивності регенераторних проявів у осередках деструкції у порівнянні з таким у тварин контрольної патології). У значній кількості випадків (50% та 66,7%

відповідно) поліпшення морфоструктури печінки не відмічене (табл. 2, 3).

Отже, феполен, фелентар, поллентар та препарат порівняння — класичний гепатопротектор силібор проявляють в умовах хронічного тетрахлорметанового гепатиту гепатопротекторну дію, підвищуючи відсоток тварин з більш слабкою формою патології (табл. 2). У тварин з групи контрольної патології лише у 16,66% відмічена помірно виражена патологія печінки в той час, коли після введення феполену та фелентару у 85,7% та 85,6% щурів патологічний процес в органі був слабкого та помірного ступеня, а після введення поллентару та силібору аналогічна активність процесу відмічена у 80% випадків. При цьому слід відмітити, що на тлі введення феполену частка слабких проявів була найвагомішою і склала 57,14%. Серед чотирьох найбільш активних засобів (феполен, фелентар, силібор, поллентар) структурна стабілізація печінки найбільш виражена після введення феполену та фелентару: вірогідно на 51,8% та 47,36% відповідно проти групи контрольної патології знижується інтенсивність некротичних проявів; на 70-50% виразніше відновлюється балочний рисунок тканини (табл. 4). Силібор у меншій мірі, ніж феполен та фелентар проявляє антинекротичну дію — відмічене зниження ознаки на 24,8% в цілому в групі, а нормалізуючий вплив препарату на гістоархітектоніку часточок підвищувався на 69% (табл. 4). Поллентар за антинекротичною дією відповідає силібору (24,8%) та дещо переважає останній за інтенсивністю відновлення порушеного балочного рисунка (68,67%). Феполен на високому рівні знижує і виразність жирової дистрофії — на 32,4%. Фелентар за впливом на цей показник поступається феполену, сприяючи зниженню дистрофії клітин лише на 23,66%. Подібну до фелентару активність, проте менш виразну, проявляє і поллентар (17,98%). Найбільш виразний гальмівний вплив на інтенсивність жи-

рової дистрофії мав силібор, вірогідно знижуючи її рівень на 36,7%.

Усі чотири вищевказані засоби активізують проявлення регенерації в зонах деструкції. За виразністю цього впливу розподіл засобів такий: силібор, феполен, фелентар, поллентар (відповідно в 4,8; 4,0; 2,6 та 1,6 рази).

Отже, з урахуванням сумарного показника стану печінки (табл. 4) нові фармакологічні засоби за виразністю гепатопротекторної дії можна розташувати таким чином: феполен, фелентар, поллентар, що відповідає результатам, отриманим раніше за біохімічними показниками [11]. Більш виразна активність у феполену та фелентару пояснюється наявністю в них ФГПП, який, імовірно, обумовлює саме антиоксидантні властивості засобів. Поллентар, що не містить ФГПП, проявив найменш виразний гепатопротекторний ефект. Серед засобів (фелентар, поллентар), які містять субстрат-енергізатор БК, поєднання природних фенольних сполук (ФГПП) та БК у фелентарі було більш оптимальним для забезпечення гепатопротекторної дії, ніж комбінація БК з квітковим пилком, питомий вміст фенольних сполук в якому дуже невеликий.

Інші досліджувані засоби порівняння — пивні дріжджі з БК, екстракт елеутерокока — на даній моделі проявляли дуже слабку гепатопротекторну дію. В дослідних групах відмічалась вели-

ка кількість тварин з виразною патологією печінки (від 50% до 66,66%). Тварини зі слабким ступенем порушень в органі були відсутні. Антинекротична активність цих засобів не перевищувала 6%. Балочний рисунок тканини під впливом цих засобів відновлювався не більше, ніж на 10,24% та 30,12% відповідно. Жирова дистрофія печінки була практично на тому ж рівні, що і у тварин із групи контрольної патології. В той же час в осередках деструкції відмічена більш виразна, ніж в контрольній патології, регенеративна активність. Виразність цієї ознаки у тварин після введення пивних дріжджів з БК могла бути зіставлена з такою на тлі поллентару (в 1,66 рази), а після введення елеутерокока вірогідно переважала таку у тварин з групи контрольної патології, була дещо вищою за виразність на тлі фелентару та поступалась феполену (в 3,4 рази). Обидва засоби — пивні дріжджі з БК та екстракт елеутерокока поступались силібору за цим видом активності.

Таким чином, в умовах хронічного гепатиту нові комбіновані засоби адаптогенної дії — феполен і фелентар проявляють достатньо виражену гепатопротекторну дію, яка зіставляється з аналогічним ефектом силібору та значно переважає дію засобів порівняння — пивних дріжджів з БК та екстракту елеутерокока.

Поллентар за виразністю гепатопротекторної дії займає проміжне місце між засобами з виразним гепатопротекторним ефектом: феполеном, фелентаром і силібором та іншими препаратами порівняння — екстрактом елеутерокока та пивними дріжджами з БК.

ВИСНОВКИ

1. На моделі хронічного тетрахлорметанового гепатиту нові комбіновані засоби феполен та фелентар, як і препарат силібор, проявляють виразну гепатопротекторну дію; поллентар, екстракт елеутерокока та пивні дріжджі з БК мають дуже слабку гепатопротекторну активність.

2. За виразністю антинекротичної дії та нормалізувальним впливом на порушену балочну орієнтацію гепатоцитів феполен та фелентар перевищують гепатопротекторну активність силібору, але дещо поступаються йому за гальмівним впливом на паренхіматозну жирову дистрофію і за виразністю активізуючої дії на регенераторні процеси в осередках деструкції. Поллентар проявляє аналогічний за характером та близький за виразністю до силібору антинекротичний ефект і поступається йому за гальмівним впливом на жирову дистрофію та активацією ознак регенерації.

3. Екстракт елеутерокока та пивні дріжджі з БК за ступенем виразності гепатопротекторної дії практично не відрізняються один від одного, але значно поступаються силібору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.* — Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1973. — С. 21-33.
2. Дзедман М.І. // *Укр. мед. часопис.* — 1999. — №4 (12). — С. 97-100.
3. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації.* / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 139-152.
4. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники.* — Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1969. — 424 с.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. *Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР.* — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
6. Яковлева Л.В., Міщенко О.Я. *Вивчення впливу нових комбінованих адаптогенних засобів природного походження на деякі показники метаболізму печінки в умовах хронічного гепатиту // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. "Нові вітчизняні розробки лікарських засобів для гастроентерології", 14 жовтня 2004 р., м. Харків.* — Х.: НФаУ, 2004. — С. 192-200.

7. *Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens. O.N.Voskresensky, A.P.Levitsky, O.I.Skiba et al. // Тези доп. наук.-практ. конф. "Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині" (17-18 вересня 2003 р.). — 2003. — С. 14.*
8. *Bagchi D., Hassoun E.A., Bagchi M., Stohs S.J. //Free Rad. Biol. Med. — 1993. — №15. — P. 217-222.*
9. *Borsa Wolf, Michela Christa //Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27, №11-12. — P. 1413-1426.*
10. *Bravo L. //Nutr. Rev. — 1998. — Vol. 1234, №1. — P. 99-104.*
11. *Saija A., Scalese M., Lanza M. et al. //Free Rad. Biol. Med. — 1995. — Vol. 19, №4. — P. 481-486.*

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

Надійшла до редакції 02.03.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Диротон”** (табл. по 10 мг) виробництва “Richter Gedeon Ltd”, Угорщина

Хворій Е. (52 роки) для лікування гіпертонічної хвороби III стадії був призначений диротон (перорально 10 мг 1 раз на добу). Через 3 доби після застосування у неї розвинувся набряк горла, з'явився лоскіт у горлі. Одночасно застосовувався предуктал. Реакцію купірували за допомогою ентеросгелю. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Донецького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Норматенс”** (драже) виробництва “ICN Polfa Rzeszow”, Польща

Хворій Р. (66 років) на ІХС: стенокардія напруження I ф.к., гіпертонічна хвороба II ст. був призначений норматенс (перорально по 1 драже 2 рази на добу). Через 5 діб після застосування у неї виник озноб, з'явилися папульозні висипання по всьому тілу, розвинувся набряк обличчя. Препарат був відмінений. Одночасно застосовувався аспекард. Реакцію купірували за допомогою супрастину, глюконату кальцію. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Диклоберл 75”** (р-н д/і по 5 мг в амп.) виробництва “Berlin-Chemie AG (Menarini Group)”, Німеччина

Хворому Р. (56 років) з діагнозом ревматоїдний артрит, поліартрит, рецидивуючий перебіг, II ступінь активності, серонегативний варіант, стадія II-III, ФНС III стадії був призначений препарат “Диклоберл 75” (внутрішньом'язово 3 мл один раз на добу). Після першого введення хворий відчув стискуючий біль за грудиною, виражену задишку, відчуття нестачі повітря, у нього з'явився холодний піт, акроціаноз, артеріальний тиск знизився до 70/40 мм рт. ст. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою введення преднізолону, гідрокортизону, кальцію глюконату, тавегілу. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків.

Раніше відмічалась алергічна реакція у вигляді кропив'янки на прийом метотрексату.

Інформація надійшла від регіонального відділення Київської області ДФЦ МОЗ України.

У 2005 р. за узгодженням з Міністерством охорони здоров'я України вийшли з друку методичні рекомендації "Формулярна система України: концептуальні підходи до розробки та впровадження" під авторством співробітників Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Українського інституту громадського здоров'я докт. мед. наук, професора В.М.Пономаренка, канд. мед. наук, доцента А.Б.Зіменковського, магістра фармації О.Ю.Грема. У виданні переконливо показана необхідність створення формулярної системи України, висвітлений досвід застосування формулярної системи в інших країнах та представлена модель її структури, наведений порядок організації робіт з формування Переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів. Видання призначене для організаторів охорони здоров'я, лікарів-спеціалістів, науковців, клінічних провізорів, може стати у нагоді виробникам та дистрибуторам фармацевтичної продукції.

Рецензія на методичні рекомендації
"Формулярна система України: концептуальні підходи
до розробки та впровадження"
(автори В.М.Пономаренко, А.Б.Зіменковський, О.Ю.Грем)

Введення формулярної системи в Україні є вкрай необхідним та своєчасним. Реформування системи охорони здоров'я (необхідність проведення якого не викликає жодного сумніву) потребує нових підходів до забезпечення якісної фармакотерапії, яка повинна бути не тільки ефективною, безпечною, але й раціональною, адекватною, фінансово доступною тощо. Досвід розвинутих країн (США, Великої Британії, Канади, Австралії та ін.) і країн пострадянського простору (Киргизстану, Казахстану, Грузії, Вірменії) щодо формулярної системи свідчить про доцільність та вигідність її створення.

Введення формулярної системи повинне сприяти забезпеченню населення якісними ліками з доведеною ефективністю та підвищенню рівня раціональної фармакотерапії. Окрім того, оскільки витрати на лікарські засоби складають 5-25% бюджету, виділеного на охорону здоров'я, введення формулярної системи дозволить грамотно підійти до використання цих коштів, дещо зменшити витрати на ліки, не погіршуючи при цьому якості фармакотерапії.

На сьогодні в Україні зареєстровано більше 14 тисяч лікарських препаратів, серед яких є добре відомі "старі" ліки, співвідношення "ефективність/безпечність" яких вже не викликає сумніву; існують нові препарати, які щойно з'явилися на фармацевтичному ринку, ефективність яких з точки зору доказової медицини ще не підтверджена; частина препаратів вже морально застаріла; активні субстанції представлені в багатьох лікарських формах, декотрі з яких призначені для надання невідкладної допомоги, а частина — для планової терапії, тобто слід розуміти, в якому співвідношенні необхідно мати ті чи інші лікарські форми; на сьогодні, на жаль, досить часто необгрунтовано використовується парентеральне введення ліків, особливо для планової терапії. Формулярна система дозволяє обмежити кількість постійно застосовуваних препаратів, зменшити ризик поліпрагмазії, а також представити об'єктивну інформацію щодо лікарських препаратів, зменшити витрати на лікувально-профілактичні заходи, оптимізувати фармакотерапію.

За які кошти будуть придбані ліки, наведені у формулярі? Який механізм покриття витрат передбачений, яка буде система закупівлі медикаментів? Мабуть, в Україні все ж таки доцільно покрокове введення страхової медицини.

Оскільки формуляр складається лише і виключно на основі міжнародних патентованих назв, досить часто з метою зниження вартості фармакотерапії лікувально-профілактичні заклади будуть закуповувати генеричні препарати, які мають значно меншу ціну. У зв'язку з цим виникає запитання "Чи завжди це може бути виправдано та доречно?" Мабуть, для того щоб іти цим шляхом, тобто закуповувати генерики, необхідно мати результати, які підтверджують їх біоеквівалентність брендовим препаратам. Тобто, спочатку треба в країні широко впровадити систему вивчення біоеквівалентності ліків, своєчасно інформувати медичну спільноту щодо отриманих результатів, щоб при прийнятті рішення відносно закупівлі лікарського засобу під тією чи іншою торговою назвою було зрозуміло, чому надається перевага тому чи іншому виробнику. Тоді впровадження формулярної системи буде сприяти вилученню з фармацевтичного ринку малоефективних та неякісних ліків.

На нашу думку, до створення формулярної системи треба підходити дуже обережно, крок за кроком, вводючи паралельно протоколи та стандарти лікування, ретельно вивчати та використовувати (а не сліпо копіювати) досвід країн, де формулярна система існує вже багато років. Необхідно чітко визначити, який підхід буде покладений в основу складання формуляра (фінансовий рівень лікувально-профілактичних

закладів у різних регіонах відрізняється, відрізняється також і кваліфікація лікарів, обсяг та рівень медичної допомоги).

Необхідно залучати до складання формулярів не тільки практикуючих лікарів, а й науковців, клінічних провізорів, фармакологів, економістів, організаторів охорони здоров'я; розробляти формулярний перелік треба з одночасним створенням формулярного довідника. Створення формулярів — це динамічний процес, тому постійно повинна проводитись робота з його перегляду, оновлення із використанням найновіших даних, сучасних досягнень медицини та фармації.

Стосовно видання "Формулярна система України: концептуальні підходи до розробки та впровадження" (автори В.М.Пономаренко, А.Б.Зіменковський, О.Ю.Грем) треба відмітити, що наведений матеріал структурований, викладений чітко, грамотно. Видання складається з декількох частин: вступу, де доводиться необхідність створення формулярної системи України та викладений досвід застосування формулярної системи в інших країнах. У наступному розділі представлена можлива модель структури формулярної системи України. У третьому розділі наданий порядок організації робіт з формування Переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів та додатку, в якому наведена структура пропозиції щодо внесення лікарського засобу в Перелік життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів чи виключення з нього.

Але є деякі зауваження до авторів — необхідно дуже обережно відноситись до деяких термінів, зокрема, не існує термін "генерична" назва; назва препарату може бути міжнародною непатентованою, торговельною, фірмовою тощо, а препарат може бути інноваційним (брендовим) або генеричним (тобто копією інноваційного).

Загалом, методичні рекомендації з'явилися своєчасно і можуть стати в нагоді багатьом спеціалістам у галузі медицини та фармації. До введення формулярної системи в Україні треба підходити дуже коректно, обдуманно, обговоривши спочатку низку суперечливих питань.

*Завідувач кафедри клінічної фармакології
з фармацевтичною опікою Національного
фармацевтичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор мед. наук, професор*

*Канд. мед. наук, доцент кафедри
клінічної фармакології з фармацевтичною
опікою Національного фармацевтичного
університету*

І.А.Зупанець

Н.П.Безугла

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Сирдалуд”** (табл. по 4 мг) виробництва “Novartis Pharma AG”, Швейцарія

Хворій Г. (38 років) для зняття болісного м'язового спазму був призначений сирдалуд (перорально по 4 мг 3 рази на добу). Через 1 добу після застосування у неї з'явилися сонливість, запаморочення, артеріальний тиск знизився до 90/60 мм рт. ст. Одночасно хвора приймала олфен, месулід, трентал, кислоту нікотинову. Після відміни препарату зазначені явища зникли без наслідків. З анамнезу відома алергологічна реакція на магнію сульфат.

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

Про підозрювану побічну дію препарату **“Гепабене”** (капс.) виробництва “Merckle GmbH/Ratiopharm International GmbH”, Німеччина

Хворому З. (66 років) для лікування хронічного гепатиту та хронічного панкреатиту був призначений гепабене (перорально по 1 капсулі 1 раз на добу). Через 30 хв після першого прийому у нього з'явився холодний піт, серцебиття, артеріальний тиск знизився. Також хворий приймав кальцію глюконат. Препарат був відмінений. Прояви зникли без наслідків.

З анамнезу відомо про алергічну реакцію на вітаміни групи В.

Інформація надійшла від Львівського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Бісептол”** (табл. по 400/80 мг) виробництва “Polfa” Rabianice Pharmaceutical Works JSC, Польща

Хворій М. (57 років) з діагнозом гострий бронхіт для лікування кашлю та гіпертермічного синдрому був призначений бісептол (перорально по 2 табл. 2 рази на добу). Через 2 доби застосування у неї з'явилися почервоніння, печіння та оніміння язика. Одночасно застосовувався амброксол, парацетамол. Після відміни препарату зазначені явища зникли без наслідків. З анамнезу відома алергологічна реакція на пеніциліни.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Вентер”** (табл. по 1 г) виробництва “KRKA d.d. Novo mesto”, Словенія

Хворому Ф. (71 років) з діагнозом виразкова хвороба 12-палої кишки, стадія помірною загострення був призначений вентер (4 рази на добу по 1 г перорально). Після першого прийому у хворого розвинувся гіперергічний тип алергічної реакції у вигляді масивної зливної кропив'янки, яка супроводжувалась свербіжем та підвищенням температури. Препарат був відмінений та призначені преднізолон, лоратадин, ентеросгель, супрастин, після чого прояви небажаної реакції зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення Київської області ДФЦ МОЗ України.

Реферати



UDC 616.12-008.46-02:612.398.145.1:616.12-008.318
THE INTERACTION BETWEEN TROPHOLOGIC STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PARTICULARITIES OF THE APOPTOSIS AND HEART RATE VARIABILITY

Yu.S.Rudik, S.N.Pivovarov

72 patients with chronic heart failure (CHF) have been examined including 22 patients with high parameters of a trophologic status (TS), 30 patients with normal TS and 20 patients with reduced TS parameters. The patients with reduced TS parameters have been proven to have a systolic dysfunction of the left ventricular, high functional class of the disease and they are older. The activation of the exo- and endogenic ways of systemic apoptosis, the prevalence of the sympathetic section of the vegetative nervous system over the parasympathetic one lead to reduction of TS in patients with CHF. The patients with high TS parameters have mature age, diastolic dysfunction of the myocardium.

УДК 616.12-008.46-02:612.398.145.1:616.12-008.318
ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА АПОПТОЗА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Ю.С.Рудик, С.Н.Пивовар

Обследовано 72 больных ХСН: 22 больных с избыточным трофологическим статусом (ТС), 30 — с нормальным ТС и 20 пациентов со сниженным ТС. Определено, что для пациентов со сниженными параметрами ТС характерна систолическая дисфункция левого желудочка, высокий функциональный класс заболевания и более старший возраст. Активация экзо- и эндогенного пути системного апоптоза, превалирования симпатического отдела вегетативной нервной системы над парасимпатическим ведет к снижению трофологического статуса больных ХСН. Для больных с избыточным трофологическим статусом характерен зрелый возраст, диастолическая дисфункция миокарда.

UDC 616.33.-008.3.-053
THE USE OF "XYLAT" INFUSION DRUG IN CHILDREN WITH ACETONEMIC STATES CAUSED BY SEVERE INFECTIONS: THEORETICAL PRECONDITIONS AND CLINICAL EXPERIENCE

M.A.Georgiyants, Ye.V.Shilova

The main biochemical mechanisms of metabolic disorders development in children with acetonemic states caused by severe infections have been described. The data about the limitation of using glucose solutions for interruption of ketogenesis in stress have been represented. The research data about the particularities of xylitol's metabolism in human organism in the state of stress have been summarized. The main mechanisms of xylitol's antiketogenic action have been described in detail. The results of our own investigations of using "Xylat" xylitol solution in children with acetonemic states caused by severe infections have been represented. The changes of acid-basic state, some parameters of carbohydrate and protein metabolism, water balance in children with acetonemic states caused by severe infections have been shown. The effectiveness and safety of the infusion therapy using the combination of glucose and "Xylat" xylitol solution for interruption of ketogenesis and correction of metabolic disorders in children with acetonemic states have been demonstrated.

УДК 616.33.-008.3.-053
ПРИМЕНЕНИЕ ИНФУЗИОННОГО ПРЕПАРАТА "КСИЛАТ" ПРИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

М.А.Георгиянц, Е.В.Шилова

Описаны основные биохимические механизмы развития метаболических нарушений при ацетонемических состояниях у детей на фоне тяжелой инфекционной патологии. Представлены данные об ограничении использования растворов глюкозы для прекращения кетогенеза при стрессе. Суммированы научные данные по особенностям метаболизма ксилитола в организме человека, особенно при стрессовых состояниях. Подробно описаны основные механизмы антикетогенного действия ксилитола. Представлены результаты собственного исследования по применению инфузионного раствора ксилитола "Ксилат" при ацетонемических состояниях у детей с тяжелой инфекционной патологией. Показаны изменения кислотно-основного состояния, некоторых показателей углеводного, белкового обмена, водного баланса, возникающие у детей с ацетонемическими состояниями на фоне тяжелой инфекционной патологии. Показана эффективность и безопасность инфузионной терапии с использованием сочетания раствора глюкозы и раствора ксилитола "Ксилат" для прекращения кетогенеза и коррекции метаболических нарушений у детей с ацетонемическими состояниями.

UDC 616.831-002.151-085.21

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY USING TIO-CETAM DRUG

A.A.Kozelkin, A.N.Cherkez, S.A.Kozelkina, O.A.Lisovaya, A.V.Ryndina

A complex examination and treatment of 65 patients with discirculatory encephalopathy (I-III stages) has been carried out in the clinics of nervous diseases at Zaporozhye State Medical University and the neurological department of Zaporozhye City Clinical Hospital No.9. The patients of the main group (42 patients, 64.6%) were treated with a complex therapy using tiocetam drug, and the reference group consisted of 23 patients (35.4%), who were not treated with tiocetam. The neurological semiotics and level of its intensity in patients of both clinical groups corresponded the stage of disease and substantially determined the therapeutic effectiveness. A maximal therapeutic effect of the complex treatment with Tiocetam has been achieved in patients with discirculatory encephalopathy of the I and II stage. The drug was well - tolerated and did not cause any side effects. The introduction of tiocetam in the complex therapy has been shown to promote a positive dynamics of clinical-neurological objective and subjective disorders, as well as the improvement of cognitive functions.

UDC 615.456:616-073.27

APPLICATION OF SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS IN MEDICAL PRACTICE

N.I.Gudz'

The generalized literary data concerning the application of solutions for peritoneal dialysis in the treatment of chronic renal insufficiency have been presented. The world medical practice is shown to use the solutions for peritoneal dialysis, which differ in an osmotic active agent (such as dextrose, dextrose polymer, amino acid, chondroitin sulfates and its derivatives, hyaluronic acid and its products of depolymerization, products of chemical transformation of other glycosaminoglycans, acetylated and deacetylated amino sugars or their combinations), in its concentration, in electrolytic composition (the presence or absence of potassium ions, high or low content of calcium, magnesium ions, the content of chloride-, lactate-, hydrocarbonate- ions) and in pH. The advantages and disadvantages of peritoneal dialysis solutions, which differ in an osmotic active agent have been shown. The own marketing and technological investigations of glucose-lactate solutions for peritoneal dialysis have been given briefly. Eight imported solutions for peritoneal dialysis have been registered in Ukraine. These solutions are glucose-lactative. The author shows that when developing the technology of glucose-containing solutions for peritoneal dialysis it is necessary to select such conditions, which promote the formation of products of glucose thermal destruction as little as possible.

УДК 616.831-002.151-085.21

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА "ТИОЦЕТАМ"

А.А.Козелкин, А.Н.Черкез, С.А.Козелкина, О.А.Лисовая, А.В.Рындина

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета и неврологическом отделении 9-й городской клинической больницы г. Запорожья проведено комплексное обследование и лечение 65 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (I-III стадий). Больным основной группы (42 человека, 64,6%) проводилась комплексная терапия с применением препарата "Тиоцетам", а в группу сравнения вошли 23 больных (35,4%), для лечения которых тиоцетам не применялся. У больных обеих клинических групп неврологическая семиотика и степень ее выраженности соответствовали стадии заболевания и существенно определяли результативность лечения. Наибольший терапевтический эффект комплексного лечения с применением тиоцетама был достигнут у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии. Препарат хорошо переносился и не вызывал побочных эффектов. Было показано, что включение тиоцетама в комплексную терапию способствует положительной динамике клинико-неврологических объективных и субъективных расстройств, а также улучшению когнитивных функций.

УДК 615.456:616-073.27

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.И.Гудзь

Обобщены литературные данные относительно применения растворов для перитонеального диализа (ПД) в лечении хронической почечной недостаточности. Показано, что в мировой медицинской практике используются растворы для ПД, которые отличаются между собой осмотически активным веществом (таким как глюкоза, ее полимеры, аминокислоты, сульфаты хондроитина и его производные, гиалуроновая кислота, продукты ее деполимеризации, продукты химического превращения других гликозаминогликанов, ацетилированные и диацилированные аминосакхара или их комбинации), его концентрацией, электролитным составом (присутствием или отсутствием ионов калия, высоким или низким содержанием ионов кальция, магния, содержанием хлорид-, лактат-, гидрокарбонат-ионов) и pH. Показаны преимущества и недостатки перитонеальных растворов, которые отличаются осмотически активным веществом. Кратко приведены собственные маркетинговые и технологические исследования глюкозолактатных растворов для ПД. В Украине зарегистрировано 8 зарубежных растворов для ПД. Все они являются глюкозолактатными. Показано, что при разработке технологии глюкозолактатных растворов для ПД необходимо подобрать такие условия, которые менее всего содействуют образованию продуктов термодеструкции глюкозы.

UDC 378.147

ORGANISATION OF THE INDIVIDUAL STUDIES OF STUDENTS AT THE PHARMACOECONOMICS DEPARTMENT FROM THE STANDPOINT OF REFORMING HIGHER EDUCATION

L.V.Yakovleva, N.V.Bezdetko, O.A.Gerasimova

The role of individual studies in training of students while reforming higher education is illustrated in the context of the Bologna process. The essence and functions of students' individual studies and the principles of their organisation in higher education institutions have been formulated. The role of a teacher in providing the effective individual studies of students, and their psychological aspects have been substantiated. The methodic approaches have been generalised, and the methods of realising the individual studies of students when studying a new subject — pharmacoeconomics — are given. The examples demonstrate the use of different forms (lectures and extracurricular activities) and types of individual studies (solving individual and group tasks; writing term and computational-graphic papers, scientific abstracts; tests; students' reports representing the results of their research at the workshops, practical classes and lectures at students' scientific conferences). The techniques of stimulating motivation for students' individual studies, which involve various ways and methods of training and advanced educational technologies have been reviewed.

UDC 616.611-002:616-092.4]001.8

THE STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME GLUCOSAMINE DERIVATIVES IN CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE GLOMERULONEPHRITIS DEVELOPMENT

S.K.Shebeko, I.A.Zupanets

The search of effective agents for chronic glomerulonephritis pathogenetic therapy is an actual and currently unsolved problem of modern nephrology. It is known that the major component of a kidney basement membrane is the aminosugar glucosamine, which is a part of its protective layer formed by glycosaminoglycans. Due to this fact glucosamine and some of its derivatives reveal the marked nephroprotective properties, which have been confirmed in the experimental studies on animals with doxorubicine nephropathy. The pharmacological research results of glucosamine hydrochloride and N-acetylglucosamine in the conditions of the experimental autoimmune glomerulonephritis in rats have been presented in this work. The influence of these substances on the functional kidney parameters and some clinical blood indices of animals with a glomerulonephritis have been determined in the course of the research. The results of the experiment demonstrate that in comparison with the reference drugs the agents studied authentically reduce the nephrotic and hydropic syndrome presentations, intensify a glomerular filtration and a tubular reabsorption, as well as improve the clinical blood indices. The similar complex of pharmacological activity allows recommending these hexosamines for using them in the complex therapy of patients with chronic glomerulonephritis.

УДК 378.147

ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ В СВЕТЕ РЕФОРМИРОВАНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Л.В.Яковлева, Н.В.Бездетко, О.А.Герасимова

Подчеркнута роль самостоятельной работы студентов в учебном процессе при реформировании высшего образования в контексте Болонского процесса. Сформулированы суть и функции самостоятельной работы студентов, принципы ее организации в высших учебных заведениях. Обоснована роль преподавателя в обеспечении эффективной самостоятельной работы студентов, ее психологических аспектов. Обобщены методические подходы и приведены методы реализации самостоятельной работы студентов при изучении новой дисциплины — фармакоэкономики. На примерах показано использование различных форм (аудиторной и внеаудиторной) и видов (решение индивидуальных и групповых заданий, написание курсовых и расчетно-графических работ, научных рефератов, контрольное тестирование, выступления студентов с результатами своих исследований на практических и семинарских занятиях, на лекциях, на студенческой научной конференции) самостоятельной работы. Рассмотрены приемы стимулирования мотивации самостоятельной работы студентов, связанные с использованием различных методов и способов обучения, современных образовательных технологий.

УДК 616.611-002:616-092.4]001.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОИММУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

С.К.Шебеко, И.А.Зупанец

Поиск эффективных средств патогенетической терапии хронических гломерулонефритов является актуальной и в настоящее время нерешенной проблемой современной нефрологии. Известно, что важнейшим компонентом базальной мембраны нефронов является аминсахар глюкозамин, который входит в состав ее защитного слоя, образованного гликозаминогликанами. В связи с этим глюкозамин и некоторые его производные проявляют выраженные нефропротекторные свойства, которые были подтверждены в ходе экспериментальных исследований на животных с доксорубициновой нефропатией. В данной работе представлены результаты изучения фармакологических свойств глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина в условиях развития у крыс экспериментального аутоиммунного гломерулонефрита. В рамках исследования было определено влияние данных субстанций на функциональные показатели почек и некоторые клинические показатели крови животных с гломерулонефритом. Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что в сравнении с контрольными препаратами исследуемые средства достоверно снижают проявления нефротического и отечного синдромов, усиливают клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, а также улучшают клинические показатели крови. Подобный комплекс фармакологической активности позволяет рекомендовать представленные гексозамины для использования в комплексной терапии пациентов с хроническими гломерулонефритами.

 UDC 615.322:615.244:616.36-002

INVESTIGATION OF HEPATO-PROTECTIVE ACTIVITY OF GRAPE LEAVES EXTRACT UNDER ACUTE TETRACHLORMETHANE HEPATITIS

A.V.Fayzullin, L.N.Voronina, A.L.Zagayko, Yu.B.Laryanovskaya

The study of hepato-protective properties of grape leaves extract comparing with silibor hepatoprotector under acute toxic hepatitis in rats caused by tetrachloromethane has been carried out. The substance investigated has been shown to reveal a marked therapeutic effect in the conditions of the model pathology. The extract studied is capable to inhibit free radical oxidation processes, to improve the antioxidant system functional state and decrease cytolytic syndrome; it has been revealed in decreasing TBA reagents content, in normalizing the reduced glutation level and catalase activity in liver tissues and in decreasing aminotransferases activity in blood serum. The hepato-protective properties of grape leaves extract has been confirmed by the histomorphological data analysis. They testify the ability of the extract studied to limit necrotic and dystrophic changes in liver developed by tetrachloromethane action.

 UDC 615.322:615.22:616-092.9

 THE STUDY OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF ELGACIN ON THE MODEL OF THE EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF THE MYOCARDIUM IN DOGS
 L.V.Yakovleva, T.S.Sakharova

The cardio-protective properties of Elgacin — an original cardio-protective antioxidant with metabolic action on the basis of plant ellagotannins have been studied on the model of the experimental ischemia of the myocardium in dogs. It has been proven that preventive application of Elgacin promotes the decrease of myocardium ischemic damage, it has a positive effect on some hemodynamic and electrocardiographic parameters. Due to Elgacin there was a certain tendency to the restoration of volumetric speed of the coronary blood stream, the rhythm and frequency of the heartbeat, the decrease of ventricular extrasystolia compared with the non-treated animals. On the basis of the results obtained the conclusion has been made that the cardio-protective activity of Elgacin is realized by means of moderately expressed anti-arrhythmic properties and anti-anginal actions. The ellagotannins's ability to normalize the oxidation metabolism dysfunction in the ischemic myocardium due to the presence of anti-oxidative properties lies in the basis of the mechanism of the drug's cardio-protective activity.

 УДК 615.322:615.244:616.36-002

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА

А.В.Файзуллин, Л.Н.Воронина, А.Л.Загайко, Ю.Б.Ларьяновская

На модели острого тетрахлорметанового гепатита проведено изучение гепатозащитных свойств экстракта из листьев Винограда культурного в сравнении с гепатопротектором силибором. Установлено, что в условиях модельной патологии исследуемая субстанция проявляет выраженный лечебный эффект. Исследуемый экстракт проявляет способность к угнетению процессов свободнорадикального окисления, нормализации функции антиоксидантной системы и уменьшению цитолитического синдрома, что проявляется снижением содержания ТБК-реактантов, нормализацией уровня восстановленного глутатиона и активности каталазы в ткани печени, снижением активности АлАТ в сыворотке крови. Гепатозащитные свойства экстракта из листьев Винограда культурного подтверждены данными гистоморфологического анализа, которые свидетельствуют о способности исследуемой субстанции ограничивать некротические и дистрофические изменения в печени, которые развиваются под действием тетрахлорметана.

 УДК 615.322:615.22:616-092.9

 ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭЛГАЦИНА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У СОБАК
 Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

На модели экспериментальной ишемии миокарда у собак изучены кардиотропные свойства элгацина — оригинального кардиопротекторного средства метаболического действия, созданного на основе растительных эллаготанинов. Установлено, что применение элгацина в профилактическом режиме способствует уменьшению проявлений ишемического повреждения миокарда, что отражается положительным влиянием на отдельные гемодинамические и электрокардиографические показатели. На фоне элгацина отмечалась определенная тенденция к восстановлению объемной скорости коронарного кровотока, ритма и частоты сердечных сокращений, уменьшение желудочковой экстрасистолии по сравнению с нелечеными животными. На основании полученных результатов сделан вывод, что кардиопротекторная активность элгацина реализуется посредством умеренно выраженных антиаритмических свойств и антиангинального действия. В основе механизма кардиопротекторной активности препарата лежит способность эллаготанинов к нормализации нарушений окислительного метаболизма в ишемизированном миокарде, которая опосредуется присущими антиоксидантными свойствами.

UDC 615. 2/3.03.616, 8159

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF VESTIBULAR DISORDERS OF KINETIC GENESIS
A.I.Kvitchataya, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov

A comparative analysis of vestibulo-protective effect of scopolamine and 2-mercaptobenzimidazol bemithyl derivative on the model of the experimental motion disorder (optokinetic stimulation) has been carried out. The influence of bemithyl in doses of 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg and the reference drug — scopolamine in the dose of 1 mg/kg on graphic indexes of optokinetic nystagmus — amplitude and frequency for sixty minutes after intra-abdominal infusion of the aqueous solutions of the substances has been studied. The amplitude and frequency characteristics of optokinetic nystagmus have been revealed to be inhibited by the substances studied. The reversible postoptokinetic nystagmus serves as a postimpulse activity, the influence of the substances investigated on its indexes has been studied. The most important inhibition of optokinetic nystagmus and reversible postoptokinetic nystagmus was observed under the influence of bemithyl in the dose of 200 mg/kg. The direction of the investigations conducted is promising both in fundamental-theoretical and in practical respect and the results obtained require further and profound study and analysis.

УДК 615. 2/3.03.616, 8159

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ КИНЕТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА
А.И.Квитчатая, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов

Проведен сравнительный анализ вестибулопротекторного действия скополамина и производного 2-меркаптобензимидазола бемитила на модели экспериментальной болезни движения (оптокинетическая стимуляция). Изучалось влияние бетимила в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг и препарата сравнения “Скополамина” в дозе 1 мг/кг на графические показатели оптокинетического нистагма: амплитуду и частоту в течение шестидесяти минут после внутривнутрибрюшинного введения водных растворов веществ. Выявлено, что амплитудочастотная характеристика оптокинетического нистагма угнетается изучаемыми веществами. Поскольку реверсивный постоптокинетический нистагм служит показателем постимпульсной активности, изучалось влияние исследуемых веществ и на его показатели. Наиболее значимое угнетение оптокинетического нистагма и реверсивного постоптокинетического нистагма наблюдалось под влиянием бемитила в дозе 200 мг/кг. Направление проводимых исследований представляется перспективным как в фундаментально-теоретическом, так и в практическом отношении, а полученные результаты требуют дальнейшего углубленного изучения и анализа.

UDC 615.322: 615.276

ANTI-ULCERATIVE ACTIVITY OF “LOCORIN” EXTRACT ON THE MODEL OF NSAD-INDUCED GASTRIC ULCER IN RATS AND THE CHANGE OF SOME BIOCHEMICAL VALUES IN THE GIVEN PATHOLOGY CONDITIONS
L.V.Galuzinskaya, L.N.Voronina, O.I.Naboka

One of the side effects of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAD) is known to be the damage of the mucous membrane of stomach and duodenum. The problem of prevention and treatment of the given pathology is an actual one in pharmacy. The present paper gives the research of the influence of Locorin polyphenolic complex on the course of NSAD-induced gastric ulcer on the indometacine ulcer model. The effect of the extract on the change of the values of peroxidation and antioxidant protection in the homogenates of stomach and liver in the given pathology has been studied in the conditions of the experimental gastric ulcer in white rats. The presence of the anti-ulcerative activity of Locorin compared with quercetin effect has been proven. The anti-ulcerative effect of the extract and the reference drug is likely to be connected with the ability of polyphenolic compounds to inhibit lipoxygenase and the synthesis of leucotrienes, which has a leading role in the mechanism of NSAD-induced gastric ulcer formation. Locorin extract and quercetin have been shown to inhibit the course of reaction of lipid peroxide oxidation and support the endogenous systems of the antioxidant protection.

УДК 615.322: 615.276

ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА “ЛОКОРИН” НА МОДЕЛИ НПВС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У КРЫС И ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В УСЛОВИЯХ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ
Л.В.Галузинская, Л.Н.Воронина, О.И.Набока

Как известно, одним из побочных эффектов действия НПВС является повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Проблема предупреждения и лечения данной патологии есть актуальной проблемой фармации. В данной работе проведено исследование влияния полифенольного комплекса “Локорин” на протекание НПВС-индуцированной язвы желудка на модели индометациновой язвы. В условиях экспериментальной язвы желудка у белых крыс изучали влияние экстракта на изменение показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты в гомогенатах желудка и печени в условиях данной патологии. Доказано наличие противовоспалительной активности локорина, сопоставимой с эффектом кверцетина. Противоязвенное действие экстракта и препарата сравнения связаны, наверное, со способностью полифенольных соединений ингибировать липоксигеназу и угнетать синтез лейкотриенов, которые играют ведущую роль в механизме образования НПВС-индуцированной язвы желудка. Показано, что экстракт “Локорин” и кверцетин тормозят протекание реакций перекисного окисления липидов и поддерживают эндогенные системы антиоксидантной защиты.

UDC 615.244:615:32

THE MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE ESTIMATION OF HEPATOTROPIC ACTION OF NEW PHARMACOLOGICAL MEDICATIONS

O.Ya.Mishchenko, Yu.B.Laryanovskaya

The morphological estimation of hepatotropic action of new combined adaptogenic medications: pollentar, phepolen and phelentar developed in the National University of Pharmacy in comparison with eleutherococcus extract, beer yeast with the succinic acid and silibor has been performed on the model of chronic tetrachlormethanic hepatitis. The new combined medications: phepolen and phelentar, as well as silibor have been proven to possess a hepato-protective effect; eleutherococcus extract and beer yeast with the succinic acid have a low hepato-protective activity. Phepolen and phelentar exceed the hepato-protective activity of silibor, have a greater antinecrotic action and improve the disturbed orientation of hepatocytes, but they are inferior to silibor in inhibition effect on parenchyma fatty dystrophy and in expressiveness of the activating action on the regeneration processes in the nidi of destruction. Pollentar has an antinecrotic effect similar to the effect of silibor, but it inhibits the fatty dystrophy development less markedly and activates the regeneration. Hepato-protective effect of eleutherococcus extract and beer yeast with the succinic acid is less than that of silibor.

УДК 615.244:615:32

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ГЕПАТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

О.Я.Мищенко, Ю.Б.Ларьяновская

На модели хронического тетрахлорметанового гепатита проведена морфологическая оценка гепатотропного действия новых комбинированных средств адаптогенного действия: поллентара, феполена и фелентара, разработанных в НФаУ, в сравнении с экстрактом элеутерококка, пивными дрожжами с янтарной кислотой и силибором. Установлено, что новые комбинированные средства: феполен и фелентар, как и препарат силибор, оказывают выраженный гепатопротекторный эффект; экстракт элеутерококка и пивные дрожжи с янтарной кислотой имеют незначительную гепатопротекторную активность. По выраженности антинекротического действия и нормализующего влияния на нарушенную балочную ориентацию гепатоцитов феполен и фелентар превосходят гепатопротекторную активность силибора, но несколько уступают ему по угнетающему влиянию на паренхиматозную жировую дистрофию и по выраженности активирующего действия на регенераторные процессы в очагах деструкции. Поллентар оказывает антинекротический эффект, аналогичный эффекту силибора, но менее выраженно угнетает развитие жировой дистрофии и активирует регенерацию. Экстракт элеутерококка и пивные дрожжи с янтарной кислотой по выраженности гепатопротекторного действия уступают силибору.

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, фармакоеконіміки, 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. — Оубл. 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.

Літературний редактор	А.Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка	О.М.Білинська
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 16.06.2006 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 8,37. Обліков.-вид. арк. 9,68
Тираж 200 прим.

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТРОФОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСУ АПОПТОЗУ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар	5-9
ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНОГО ПРЕПАРАТУ “КСИЛАТ” ПРИ АЦЕТОНЕМІЧНИХ СТАНАХ У ДІТЕЙ З ВАЖКОЮ ІНФЕКЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ТЕОРЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ І КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД М.А.Георгіянц, Є.В.Шилова	10-14
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ “ГІОЦЕТАМ” О.А.Козьолкін, А.М.Черкез, С.О.Козьолкіна, О.О.Лісова, Г.В.Риндіна	15-18
ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ Н.І.Гудзь	19-23

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

ОРГАНІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ФАРМАКОЕКОНОМІКИ У СВІТЛІ РЕФОРМУВАННЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ Л.В.Яковлева, Н.В.Бездітко, О.О.Герасимова	24-26
Рецензія на підручник “Клиническая фармакология” (учебник для студентов высших учебных заведений. В 2-х т.) Авторы: С.В.Налётов, И.А.Зупанец, Т.Д.Бахтеева и др. / Под ред. И.А.Зупанца, С.В.Налётова, А.П.Викторова	27-28

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОІМУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ С.К.Шебеко, І.А.Зупанець	31-35
ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО В УМОВАХ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ О.В.Файзуллін, Л.М.Вороніна, А.Л.Загайко, Ю.Б.Лар'яновська	36-39
ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛГАЦИНУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ШЕМІЇ МІОКАРДА У СОБАК Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова	40-42
ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ВЕСТИБУЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ КІНЕТИЧНОГО ГЕНЕЗУ Г.І.Квітчата, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов	43-47
ПРОТИВИРАЗКОВА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ “ЛОКОРИН” НА МОДЕЛІ НІЗЗ-ІНДУКОВАНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ Л.В.Галузинська, Л.М.Вороніна, О.І.Набока	48-50
МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ГЕПАТОТРОПНОЇ ДІЇ НОВИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ О.Я.Міщенко, Ю.Б.Лар'яновська	51-57
Рецензія на методичні рекомендації “Формулярна система України: концептуальні підходи до розробки та впровадження” (автори В.М.Пономаренко, А.Б.Зіменковський, О.Ю.Грем)	58-59

РЕФЕРАТИ	63-68
--------------------	-------

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”	69-70
---	-------

CONTENTS

THE INTERACTION BETWEEN TROPHOLOGIC STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PARTICULARITIES OF THE APOPTOSIS AND HEART RATE VARIABILITY Yu.S.Rudik, S.N.Pivovarov	5-9
THE USE OF "XYLAT" INFUSION DRUG IN CHILDREN WITH ACETONEMIC STATES CAUSED BY SEVERE INFECTIONS: THEORETICAL PRECONDITIONS AND CLINICAL EXPERIENCE M.A.Georgiyants, Ye.V.Shilova	10-14
COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY USING TIOCETAM DRUG A.A.Kozelkin, A.N.Cherkez, S.A.Kozelkina, O.A.Lisovaya, A.V.Ryndina	15-18
APPLICATION OF SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS IN MEDICAL PRACTICE N.I.Gudz'	19-23
ORGANISATION OF THE INDIVIDUAL STUDIES OF STUDENTS AT THE PHARMACOECONOMICS DEPARTMENT FROM THE STANDPOINT OF REFORMING HIGHER EDUCATION L.V.Yakovleva, N.V.Bezdetko, O.A.Gerasimova	24-26
THE STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME GLUCOSAMINE DERIVATIVES IN CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE GLOMERULONEPHRITIS DEVELOPMENT S.K.Shebeko, I.A.Zupanets	31-35
INVESTIGATION OF HEPATO-PROTECTIVE ACTIVITY OF GRAPE LEAVES EXTRACT UNDER ACUTE TETRACHLORMETHANE HEPATITIS A.V.Fayzullin, L.N.Voronina, A.L.Zagayko, Yu.B.Laryanovskaya	36-39
THE STUDY OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF ELGACIN ON THE MODEL OF THE EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF THE MYOCARDIUM IN DOGS L.V.Yakovleva, T.S.Sakharova	40-42
PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF VESTIBULAR DISORDERS OF KINETIC GENESIS A.I.Kvitchataya, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov	43-47
ANTI-ULCERATIVE ACTIVITY OF "LOCORIN" EXTRACT ON THE MODEL OF NSAD-INDUCED GASTRIC ULCER IN RATS AND THE CHANGE OF SOME BIOCHEMICAL VALUES IN THE GIVEN PATHOLOGY CONDITIONS L.V.Galuzinskaya, L.N.Voronina, O.I.Naboka	48-50
THE MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE ESTIMATION OF HEPATOTROPIC ACTION OF NEW PHARMACOLOGICAL MEDICATIONS O.Ya.Mishchenko, Yu.B.Laryanovskaya	51-57

СОДЕРЖАНИЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА АПОПТОЗА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА Ю.С.Рудик, С.Н.Пивовар	5-9
ПРИМЕНЕНИЕ ИНФУЗИОННОГО ПРЕПАРАТА "КСИЛАТ" ПРИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ М.А.Георгиянц, Е.В.Шилова	10-14
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА "ТИОЦЕТАМ" А.А.Козелкин, А.Н.Черкез, С.А.Козелкина, О.А.Лисовая, А.В.Рындина	15-18
ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ Н.И.Гудзь	19-23
ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ В СВЕТЕ РЕФОРМИРОВАНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ Л.В.Яковлева, Н.В.Бездетко, О.А.Герасимова	24-26
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОИММУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С.К.Шебеко, И.А.Зупанец	31-35
ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА А.В.Файзуллин, Л.Н.Воронина, А.Л.Загайко, Ю.Б.Ларьяновская	36-39
ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭЛГАЦИНА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У СОБАК Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова	40-42
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ КИНЕТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА А.И.Квитчатая, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов	43-47
ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА "ЛОКОРИН" НА МОДЕЛИ НПВС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У КРЫС И ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В УСЛОВИЯХ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ Л.В.Галузинская, Л.Н.Воронина, О.И.Набока	48-50
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ГЕПАТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ О.Я.Мищенко, Ю.Б.Ларьяновская	51-57