

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



Клінічна Фармація

CLINICAL PHARMACY

Том 10, №3. – 2006

Харків
Видавництво НФаУ

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

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, Н.Бакрачева (Болгарія), О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко,
Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб,
Л.О.Громов, Н.В.Дедух, З.Д.Димитрова (Болгарія), A.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.Михайлів, 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 з результатами проведення II фази клінічних випробувань нового вітчизняного препарату "Меновален". В оригінальних статтях досліджена поширеність порушень обміну вуглеводів у хворих на артеріальну гіпертензію, вивчена ефективність ніцерголіну для профілактики нападів мігрені, кореїї вегетативних розладів у хворих з пептичною виразкою 12-палої кишки. Представленій огляд літератури щодо проблем трансплантації клітин ембріональної нервової тканини в лікуванні гіпоксично-ішемічних ушкоджень мозку. Надані результати фармакоекономічних досліджень сегментації споживачів лікарських засобів ноотропної дії та фармакоекономічні аспекти гіполіпідемічної терапії та якості життя. Надруковані оригінальні статті з результатами доклінічного вивчення нових лікарських препаратів.

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

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №2 від 15.09.2006 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:

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

МЕРЦАЛОВ В. С.

д. м. н., професор

ПОПОВ С. Б.

д. м. н., професор

СВІНЦІЦЬКИЙ А. С.

д. м. н., професор

ФЕЩЕНКО Ю. І.

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ “МЕНОВАЛЕН” У ХВОРИХ З АСТЕНО-НЕВРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ІІ ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

I.А.Зупанець, Є.Ф.Грінцов, С.Б.Попов, О.Г.Колоусова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: валеріана; м'ята перцева; комбіновані препарати; астено-невротичний синдром; вегетосудинна дистонія

Астено-невротичний синдром (АНС) — симптомокомплекс, який часто зустрічається і адекватне лікування якого поліпшує стан хворих. Клінічні випробування (ІІ фаза) препаратору “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” були проведені на 120 хворих з астено-невротичним синдромом на тлі гіпертонічної хвороби I стадії або з вегетосудинною дистонією за гіпертонічним типом. Хворі основної групи (80 хворих) приймали препарат, що досліджується, а у групі порівняння (40 хворих) застосовували препарат “Персен” (драже) виробництва фірми “Lek” (Словенія). Дозування в обох групах — по 1 капсулі/драже 3 рази на день. Тривалість прийому препаратів складала 21 день. У результаті проведенного лікування стан хворих значно поліпшився, суттєво знизився показник індексу тривоги, прогресуюче зменшилась кількість осіб з симпатикотонією та збільшилась з ейтонією, також достовірно зменшилися показники артеріального тиску. Крім того, препарати мали антиаритмічну дію. Встановлена можливість застосування препаратору “Меновален”, що досліджувався, хворими, у яких є схильність до послаблення стулу. Меновален добре переноситься та не викликає побічних реакцій. За ефективністю він відповідає препаратору порівняння та рекомендованій до широкого застосування.

У сучасних умовах життя соціальні та екологічні стресові ситуації набули масштабного характеру [10, 11]. Кількість психосоматичних розладів, що потребують уваги лікарів загально-соматичної практики, збільшилась. За даними різних авторів, частота астено-невротичного синдрому (АНС) серед дорослого населення коливається від 15 до 40% [12, 13]. Постійна нервова напруга стає звичайним станом. У такій ситуації організм дає збої: погіршується самопочуття, з'являються нервові розлади, захворювання серцево-судинної системи. На фоні хронічного стресу прискорюються процеси старіння [6, 9].

Астено-невротичний синдром є одним з найчастіших синдромів

у клініці внутрішніх хвороб. Його адекватне лікування поліпшує стан організму в цілому [7].

Для корекції АНС використовують лікарські засоби багатьох фармакологічних груп, однак найбільш фізіологічними є ліки з сировини рослинного походження. За літературними даними, високоекспективними є препарати на основі фітокомплексів, які містять валеріану лікарську і м'яту перцеву [3-5, 13]. Раніше було встановлено, що, підсилюючи гальмові процеси, вони знижують рефлексорну збуджуваність у центральних відділах нервової системи, впливають на механізми автоматизму і провідності міокарда, мають коронаорозширюючі і гіпотензивні властивості [2, 4]. У

хворих зникає почуття напруженості, дратівлівість, поліпшується сон. Крім цього, ефірні олії листків м'яти чинять спазмолітичну, жовчогінну, антисептичну дію [3]. Предметом наших досліджень став комбінований препарат “Меновален” виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ”, до складу якого входять валеріана лікарська (50 мг), м'ята перцева (25 мг), а також допоміжні речовини. При доклінічних дослідженнях було встановлено, що меновален у терапевтичних дозах не чинить негативної дії на системи органів, а результати І фази клінічних випробувань довели добру переносимість досліджуваного препарату.

Метою цього дослідження була оцінка ефективності і переносимості препаратору “Меновален” капсули виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” при лікуванні пацієнтів з астено-невро-

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

**Динаміка показників індексу тривоги за шкалою
Тейлора у хворих, які одержували препарати
“Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)**

Групи	Точки спостереження	
	до лікування	після лікування
1 група (n=80)	0,68±0,08	0,22±0,07*
2 група (n = 40)	0,63±0,12	0,23±0,15*

Примітка: * — $p<0,05$ у порівнянні з показником при надходженні

тичним синдромом на тлі гіпертонічної хвороби I стадії або з вегетосудинною дистонією за гіпертонічним типом.

Відповідно до поставленої мети вирішувалися наступні задачі:

- вивчення ефективності досліджуваного препарату;
- вивчення переносимості і можливості побічних явищ досліджуваного препарату;
- порівняння результатів, отриманих в основній і контрольній групах, і оцінка достовірності розходжень.

Матеріали та методи

Друга фаза клінічних випробувань була проведена у формі відкритого, рандомізованого, порівняльного, рівнобіжного дослідження на 120 хворих з вищевказанім діагнозом [1]. У дослідження були включені особи обох статей у віці від 20 до 65 років.

Для обстеження пацієнтів використовувалися клінічні, інструментальні і лабораторні методи, а також нейропсихологічне обстеження (за шкалою Тейлора — ШТ), вимірювання інтенсивності вегетативних розладів (індекс Кердо — ВІК), визначення дратівливості і порушень сну за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

Після завершення процедури скринінгу і підтвердження критеріїв включення/виключення пацієнти були рандомізовані в основну (1 група — 80 осіб) та контрольну (2 група — 40 осіб) групи.

Пацієнтам основної групи призначали досліджуваний препарат “Меновален” (капс.) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” (Україна) по 1 капсулі 3 рази на

день перед прийомом їжі за 30 хвилин. Пацієнти контрольної групи одержували препарат “Персен” (др.) виробництва фірми “Lek” (Словенія) по 1 драже 3 рази на день за аналогічною схемою.

Тривалість прийому препаратів складала 21 день.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, лікування призначалося у вигляді монотерапії.

Ефективність препарату, що досліджувався, оцінювалася за наступними показниками: динаміка виразності клінічних проявів захворювання, дані нейропсихологічного обстеження (за шкалою Тейлора), дані вегетативного індексу Кердо, показники ВАШ.

Ступінь ефективності терапії визначалася за шкалою: висока — виконання не менше трьох з чотирьох перерахованих критеріїв ефективності; середня — виконання двох з чотирьох перерахованих критеріїв ефективності; низька — виконання менше двох з чотирьох перерахованих критеріїв ефективності.

Переносимість препарату оцінювалася дослідниками на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, які повідомлялись пацієнтом досліднику, та об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Градація переносимості проводилася за наступною шкалою: добра — не відзначалися побічні явища; задовільна — спостерігалися незначні побічні явища, що не спричиняють серйозних проблем і не потребують відміни препарата; нездовільна — спостерігали-

ся непередбачені побічні реакції, що мали значний негативний вплив на стан хворого та спричиняли відміну препарату і проведення додаткових медичних заходів.

Результати та їх обговорення

Групи хворих, які одержували досліджуваний і референтний препарат, були практично рівнозначні за статтю і віком. До складу основної групи входило 59 чоловіків і 21 жінка, а у другій групі був 31 чоловік і 9 жінок. Середній вік у першій групі складав $46,2\pm4,2$ роки, а у другій — $45,8\pm5,4$.

Комплекс скарг астено-невротичного характеру, пред'явлені хворими, включеними у дослідження, оцінювався за шкалою Тейлора.

Зміни індексу тривоги — інтегративного показника, що визначається за шкалою Тейлора в основній і контрольній групах спостереження до і після лікування, представлений у табл. 1.

Як свідчать дані таблиці, індекс тривоги в обох групах до лікування перевищував 0,5, що свідчило про високий рівень тривоги. У результаті проведеного лікування його рівень істотно зменшився — і в основній групі, і у групі порівняння він не перевищував 0,24, що, відповідно до градації, визначається як низький рівень тривоги.

Зміни показників вегетативного індексу Кердо в основній і контрольній групах спостереження під впливом проведеного лікування представлені в таблиці 2.

Як видно з даних табл. 2, до лікування в першій групі спостереження переважали пацієнти з симпатикотонією (86,2%). Аналогічна закономірність встановлена і у другій групі, де симпатикотоники складали 85,0%. На тлі лікування відзначалося прогресуюче збільшення числа осіб з ейтонією, що на кінець спостереження склало в першій групі 66,3%, а у другій — 67,5%. До кінця курсу лікування симпатикотоніків у першій групі залишалося 20%, а у другій — 15%. На тлі лікування спостерігалось збільшення кількості осіб з ваготонією. До ліку-

Таблиця 2

Динаміка показників вегетативного індексу Кердо у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Групи	Точки спостереження			
	до лікування	7 день лікування	14 день лікування	21 день лікування
1 група (n = 80)	n ₁ — 69 (86,2%) n ₂ — 5 (6,3%) n ₃ — 6 (7,5%)	n ₁ — 47 (58,7%) n ₂ — 25 (31,2%) n ₃ — 8 (11,1%)	n ₁ — 21 (26,3%) n ₂ — 49 (61,3%) n ₃ — 10 (12,4%)	n ₁ — 16 (20,0%) n ₂ — 53 (66,3%) n ₃ — 11 (13,7%)
2 група (n = 40)	n ₁ — 34 (85,0%) n ₂ — 3 (7,5%) n ₃ — 3 (7,5%)	n ₁ — 23 (57,5%) n ₂ — 11 (27,5%) n ₃ — 6 (15,0%)	n ₁ — 13 (32,5%) n ₂ — 21 (52,5%) n ₃ — 6 (15,0%)	n ₁ — 6 (15,0%) n ₂ — 27 (67,5%) n ₃ — 7 (17,5%)

Примітки:

- 1) n₁ — кількість осіб у підгрупі з індексом Кердо > 0 (симпатикотонія);
- 2) n₂ — кількість осіб у підгрупі з індексом Кердо = 0 (ейтонія);
- 3) n₃ — кількість осіб у підгрупі з індексом Кердо < 0 (ваготонія).

Таблиця 3

Динаміка показників візуально-аналогової шкали у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Групи	Точки спостереження	
	до лікування (см)	після лікування (см)
1 група (n = 80)	2,75±1,17	8,08±1,11*
2 група (n = 40)	2,81±1,06	7,95±1,09*

Примітка: * — p<0,05 у порівнянні з показником при надходженні

вання у першій групі вони складали 7,5%, а на кінець спостереження — 13,7%. У другій групі — 7,5% і 17,5% відповідно.

Ступінь дратівливості і виразність порушень сну пацієнти самостійно визначали за візуально-аналоговою шкалою. Зміни по-

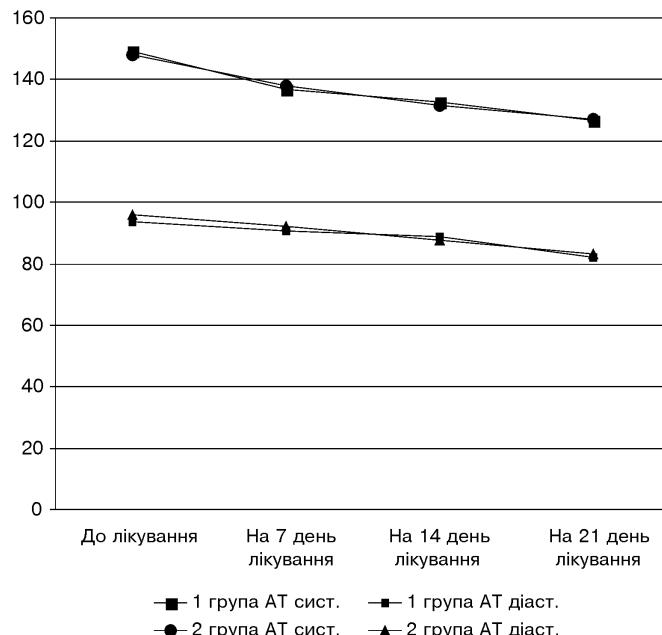


Рис. 1. Динаміка показників артеріального тиску у хворих, які одержували препарати “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” (1 група) і “Персен” (драже) виробництва фірми “Lek” (Словенія) (2 група)

казників ВАШ на тлі лікування представлені у табл. 3.

З даних таблиці видно, що як в основній, так і у групі порівняння показники ВАШ після курсу лікування достовірно змінювалися в позитивний бік, що свідчило про ефективність проведеної терапії.

На тлі лікування змінювався і рівень артеріального тиску. Його показники представлені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, у результаті проведеного лікування до кінця спостереження встановлено достовірне зниження систолічного і діастолічного АТ. Статистично значні зміни показників АТ відзначалися як в основній групі, так і у групі порівняння.

Індивідуальний аналіз ЕКГ не виявив значних змін її характеристик у хворих (виражених випадків гіпоксії та ішемії міокарда, важких порушень провідності) як першої, так і другої групи. Привертало увагу тільки порушення ритму у вигляді екстрасистолії. Із зафікованих у першій групі випадків екстрасистолічної аритмії у 7 пацієнтів вона була надшлуночковою, а у 2 пацієнтів — шлуночковою. У другій групі екстрасистолія була діагностована у 5 осіб, усі випадки — екстрасистолія надшлуночкового походження.

Останнім часом велика увага в літературі приділяється здатності багатьох лікарських препаратів впливати на інтервал QT (подовжувати його), що свідчить про наявність у препарату арит-

Динаміка показників електрокардіограми у хворих, які одержували препарати “Меновален” (1 група) і “Персен” (2 група)

Таблиця 4

Групи		Точки спостереження	
		до лікування	після лікування
1 група (n = 80)	QT, с	0,36±0,05	0,34±0,06
	R-R, с	0,69±0,21	0,83±0,19
	QTc, с	0,44±0,02	0,34±0,03*
2 група (n = 40)	QT, с	0,35±0,07	0,34±0,08
	R-R, с	0,68±0,32	0,84±0,26
	QTc, с	0,43±0,03	0,33±0,04*

Примітка: * — p<0,05 у порівнянні з показником при надходженні

могенних властивостей. Відповідно до вимог FDA на даний час усі препарати тестиються на здатність викликати різні порушення серцевого ритму [7]. Зокрема для цього використовують показник QTc, що обчислюється за формулою Базетта:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

і в нормі він не повинен перевищувати 0,42 с.

Аналіз інтервалів ЕКГ обстежених хворих проводили в ІІ стандартному відведення. Отримані результати представлені в табл. 4.

Як видно з даних табл. 4, у хворих основної групи і групи порівняння до лікування відзначалося збільшення показника QTc, що вказувало на схильність до розвитку порушень серцевого ритму. У результаті лікування показник QTc нормалізувався.

Отримані дані свідчать, з одного боку, про те, що електрична нестабільність міокарда обумовлена порушеннями нервової регуляції метаболічних процесів у міокарді, а з іншого боку, є підтвердженням терапевтичної ефективності досліджуваних препаратів при функціональних порушеннях ритму серцевої діяльності. Слід зазначити, що в першій групі хворих, які одержували препарат “Меновален”, у шести пацієнтів порушення ритму знімалися цілком, а у трьох виразність аритмії значно зменшилась. Суб’єктивно ці явища їх не турбували, що значно підвищило якість життя.

У другій групі після проведеного курсу лікування препаратом “Персен” суб’єктивні скарги на порушення ритму серцевої діяльності продовжували висувати двоє хворих. На ЕКГ у них фіксувало-

ся до 4-6 надшлуночкових екстрасистол за хвилину.

За результатами оцінки у динаміці індексу тривоги, що визначався за шкалою Тейлора, вегетативного індексу Кердо, показників візуально-аналогової шкали, рівня діастолічного АТ відповідно до критеріїв ефективності, зазначених у протоколі даного дослідження, висока терапевтична ефективність була встановлена у 64 хворих (80%), які отримували препарат “Меновален” виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ”. У шістнадцяти хворих (20%) цієї групи терапевтична ефективність визначена як середня. Випадків низької ефективності не було.

У групі хворих, які отримували препарат “Персен” виробництва фірми “Lek”, відмінна терапевтична ефективність встановлена у 31 хворого (77,5%), добра ефективність визначена у 9 (22,5%) пацієнтів. Низької ефективності препарату не було зафіксовано в жодному випадку.

Результати терапевтичної ефективності препаратів, що досліджувалися, представлені на рис. 2.

За даними літератури, препарати валеріані і м’яти перцевої досить добре переносяться. Однак при застосуванні цих лікарських засобів можливий розвиток надмірного седативного ефекту, сонливості, загальної слабкості.

У процесі проведення клінічних досліджень на тлі лікування у окремих хворих відзначалася сонливість. У першій групі при прийомі препарату “Меновален” підвищену сонливість на початку лікування (перший тиждень) у себе відзначали троє пацієнтів. В усіх випадках вона була розцінена як “несерйозна”, а взаємозв’язок з досліджуваним препаратом визначений як “безсумнівний”.

На тлі застосування препаратору “Персен” (друга група) у двох пацієнтів також спостерігалася сонливість. В усіх випадках побічна реакція оцінена як “несерйозна”, взаємозв’язок з досліджуваним препаратом визначений як “безсумнівний”.

Особливістю застосування препаратору “Персен” був розвиток м’я-



Рис. 2. Терапевтична ефективність препаратів “Меновален” (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ” (1 група) і “Персен” (драже) виробництва фірми “Lek” (Словенія) (2 група)

кого послаблюючого ефекту, що на початку лікування (перший тиждень) відзначали у себе три пацієнти. Це явище не спричиняло відміни препарату і було скореговано дієтою. Послаблюючий ефект, ймовірно, був обумовлений мелісою лікарською, яка входить до складу персену і має таку здатність.

Частина хворих протягом усього курсу лікування відзначала у себе слабкість. Однак слабкість турбувала їх і до застосування препаратів, тому встановити взаємозв'язок між симптомом і застосуванням лікарського препарату не було можливості.

Не відзначено негативного впливу препаратів на показники загальноклінічного аналізу крові і сечі.

Таким чином, у відповідності зі шкалою, зазначено у протоколі даного дослідження, переносимість препарату "Меновален", що досліджувався, була "доброю" — у 77 осіб (96,3%) і "задовільною" — у 3 (3,7%). У другій групі пацієнтів, які одержували препарат "Персен", "доброю" — у 38 хворих (95,0%) і "задовільною" — у 2 пацієнтів (5,0%).

ВИСНОВКИ

1. Лікарський препарат "Меновален" (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ "Борщагівський ХФЗ" є ефективним лікарським засобом, що має седативний і гіпотензивний ефект. Ефективність меновалену відповідає ефективності препарату порівняння.

2. Раціональне сполучення компонентів (валеріани лікарської і

м'яти перцевої) у препараті "Меновален" забезпечує його найбільшу ефективність у пацієнтів із симпатикотонією.

3. Наявність двох діючих компонентів (валеріани лікарської і м'яти перцевої) у препараті "Меновален" обумовлює можливість його застосування у пацієнтів зі схильтюністю до послаблення стулу.

4. Лікарський препарат "Меновален" (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ "Борщагівський ХФЗ" добре переноситься хворими, не викликає патологічних змін лабораторних показників клінічного обстеження хворих.

5. Препарат "Меновален" (капсули) виробництва ЗАТ НПЦ "Борщагівський ХФЗ" рекомендованний до широкого медичного застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.
2. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н. и др. //Фармація. — 2003. — №3. — С. 30-31.
3. Мята перечная — MENTHA PIPERITA L. //Мир медицины и лекарст. растений. — 2000. — №3-4. — С. 8-12.
4. Рамахина Л.В., Суслова Н.И., Пашинский В.Г. и др. //Растит. ресурсы. — 1998. — Т. 34, Вып. 1. — С. 71-77.
5. Фурса Н.С., Григорьева Е.А., Корниевская В.Г. и др. Валерианотерапия нервно-психических болезней. — Запорожье, 2000. — 287 с.
6. Cerny A., Schmid K. //Fitoterapia. — 1999. — Vol. 70, №3. — P. 221-228.
7. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. — October, 2005. — 16 p.
8. Hacke W., Kaste M. //Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 311-337.
9. Hardt J., Buchwaldt D. //J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51 (2). — P. 431-434.
10. Heinz K. //J. Funct. Neurol. Pathol. — 2003. — Vol. 8. — P. 198-209.
11. Olpe H. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1985. — Vol. 444. — P. 399-405.
12. Rangel L., Garralda E. //Eur. Child Adolesc. Psychiatry. — 2000. — Vol. 9 (1). — P. 39-45.
13. Saletu B., Gruenberg J. //Neuropsychobiology. — 2000-2001. — Vol. 24. — P. 135-148.

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

Надійшла до редакції 01.09.2006 р.

ПОШИРЕНИСТЬ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

В.К.Гринь, О.М.Нальотова*, О.В.Мельник

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

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність;
цукровий діабет II типу; поширеність

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення в економічно розвинених країнах, включаючи Україну. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності. Останнім часом увагу дослідників привертає пошук метаболічних порушень, характерних для серцево-судинної патології. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки зможе привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії. У статті представлені власні дані про поширеність цукрового діабету II типу (ЦД II) та інсулінорезистентності (ІР) у хворих з первинною АГ. Встановлено, що порушення обміну вуглеводів зустрічаються у 48,3% хворих, які страждають на первинну АГ. При цьому ЦД II типу та ІР виявлялися в 26,8% і 73,2% випадків відповідно. Найчастіше порушення обміну вуглеводів зустрічаються у жінок — 67 хворих (59,8%), а також у осіб старше 50 років — 85,7% (96 хворих).

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

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

та інсулінорезистентність (ІР) [4, 5, 15]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом стає зменшення утилізації глукози [6, 9, 13]. Вважають, що ІР передує розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну у β-клітинах підшлункової залози та його надмірна секреція у кров [3, 6, 16]. Гіперінсулініемія — закономірний наслідок ІР, вона залучена в становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулініемія веде до активації симпато-адрено-лової системи (САС) з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підви-

щенна реабсорбція Na^+ в ниркових канальцях, проліферація гладком'язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [6, 10]. Крім цього гіперінсулініемія веде до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що призводить до розвитку гіпертригліцеридемії [5].

У результаті розвитку гіперінсулініемії концентрація глукози на початку підтримується на нормальному рівні [3, 5]. Клінічні симптоми ЦД II розвиваються у випадках, коли секреторні можливості β-клітин вичерпуються, а їх функціонування не здатне підтримувати компенсаторну гіперінсулініемію, внаслідок чого розвивається відносна недостатність інсуліну [5, 18].

Непрямою ознакою ІР є порушення толерантності до навантаження глукозою (НТГ). Пряма вказівка на ІР — гіперінсулініемія натхнене або через 2 години після навантаження глукозою. Своєчасне виявлення ІР і ЦД II, а також їх фармакотерапевтична корекція можуть дозволити уповільнити прогресування АГ.

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

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

Таблиця 1

Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію за статтю в групах (абс., %)

Групи пацієнтів	Стать			
	чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%
1 група	24	10,3	32	13,8
2 група	36	15,5	41	17,7
3 група	47	20,3	52	22,4
Всього	107	46,1	125	53,9

Таблиця 2

Показники глікемії і рівня інсуліну в крові у хворих на артеріальну гіпертензію ($M \pm \sigma$)

Показник	Без порушень обміну вуглеводів		Цукровий діабет II типу		Інсулінорезистентність	
	чоловіки (n=62)	жінки (n=58)	чоловіки (n=11)	жінки (n=19)	чоловіки (n=34)	жінки (n=48)
Глікемія натще (ммоль/л)	4,93±0,43	5,06±0,45	9,51±2,11	9,78±1,95	6,01±0,51	5,98±0,48
Глікемія через 2 год після навантаження глюкозою (ммоль/л)	—	—	17,98±0,72	15,16±0,64	7,98±0,72	7,96±0,67
Рівень інсуліну в плазмі крові натще (мМО/мл)	—	—	25,9±2,02	21,9±1,67	39,6±3,65	39,4±3,64

Метою справжнього дослідження було вивчення поширеності ІР і ЦД II у хворих на АГ.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 232 хворих на первинну АГ I-II стадії. Хворі були розділені на три групи за віковою ознакою: 1 група — 40-49 років; 2 група — 50-59 років; 3 група — 60-69 років. Розподіл хворих за статтю в групах представлений в таблиці 1.

Спочатку у всіх хворих визначався рівень глюкози натще в капілярній крові (кров з пальця)

глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натще буввищий або рівний 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету II типу (призначалася консультація ендокринолога). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводився пероральний тест на толерантність до глюкози. Згідно з рекомендацією ВООЗ цей тест проводиться таким чином. Після забору крові на аналіз рівня глюкози натще пацієнт приймає пер-

орально 75 г глюкози, розчиненої в 300 мл води (пити протягом 5 хв). Кров на визначення рівня глюкози беруть через 1 і 2 години після прийому глюкози. У нормі через 1 годину після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 години вище або рівний 7,8 ммоль/л, то говорять про НТГ.

Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin

Таблиця 3

Розподіл порушень обміну вуглеводів у хворих на артеріальну гіпертензію за статтю в групах (абс., %)

Групи пацієнтів	Порушення обміну вуглеводів							
	циукровий діабет II типу				інсулінорезистентність			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 група	-		4	13,3	4	4,9	8	9,8
2 група	4	13,3	6	20,0	12	14,6	21	25,6
3 група	7	23,4	9	30,0	18	22,0	19	23,1
Всього	11	36,7	19	63,3	34	41,5	48	58,5

ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМО / мл.

Результати та їх обговорення

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

і рівень інсуліну натще. Показники стану обміну вуглеводів у хворих на АГ представлени в таблиці 2.

Розподіл хворих на АГ, що мають ЦД II типу або IP, за статтю та віком наведений в таблиці 3. Порушення обміну вуглеводів спостерігалося у 67 (59,8%) жінок і у 45 (40,2%) чоловіків. У жінок IP виявлялася в 71,6% випадків (48 хворих), а ЦД II типу — у 28,4% випадків (19 хворих). Порушення обміну вуглеводів більшою мірою характерні для осіб старше 50 років (2 і 3

групи), які склали 85,7% (96 хворих).

ВИСНОВКИ

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

2. Зважаючи на значення порушень обміну вуглеводів на патогенез первинної АГ, необхідно здійснювати їх фармакотерапевтичну корекцію у даної категорії хворих, що може забезпечити підвищення ефективності фармакотерапії АГ в цілому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. //Русс. мед. журн. — 2001. — №2. — С. 56-60.
2. Зимин Ю.В. //Терапевт. архив. — 1998. — №10. — С. 15-20.
3. Оганов Р.Г., Александров А.А. //Русс. мед. журн. — 2002. — №10. — С. 486-491.
4. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. //Междунар. мед. журн. — 2001. — №7. — С. 6-10.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. //Consilium medicum. — 2002. — №11. — С. 587-590.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. //Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.
7. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. //Русс. мед. журн. — 2002. — №10. — С. 480-485.
8. Шостак Н.А., Аничков Д.А. //Русс. мед. журн. — 2002. — №27. — С. 1255-1257.
9. Anderson E.A., Mark A.L. //Hypertens. — 1993. — №21. — Р. 136-141.
10. Anker S.D., Rauchhaus M. //Eur. J. of Heart Failure. — 1999. — №1. — Р. 127-131.
11. Felber J.P. //Diabetologia. — 1995. — №9. — Р. 1220-1228.
12. Kannel W. //J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14, №2. — Р. 83-90.
13. Lorell B.H., Carabello B.A. //Circulation. — 2000. — №9. — Р. 470-479.
14. Newby D.E. //Brit. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — Р. 531-532.
15. Parsonage W.A., Perry A.J., Cowley A.J. //Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19, Suppl. A. — Р. 143.
16. Paulus W. //Eur. J. Heart Failure. — 1999. — №1. — Р. 309-312.
17. Sasayama S., Matsumori A., Kihara G. //Cardiovasc. — 1999. — №4. — Р. 557-564.
18. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al. //J. Endocrinol. — 2002. — №2. — Р. 333-344.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,

пр. Ілліча, 16. Тел. (062) 385-95-00.

Донецький державний медичний

університет ім. М.Горького

Надійшла до редакції 05.09.2006 р.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КЛІТИН ЕМБРІОНАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ В ЛІКУВАННІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕНЬ МОЗКУ

A.В.Дунаєвська

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

Ключові слова: гіпоксія-ішемія; ембріональні нервові клітини; трансплантація

Незважаючи на прогрес у розумінні патогенезу гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку, немає достовірного зниження захворюваності і тяжкості віддалених наслідків церебральної гіпоксії/ішемії. Зростає інтерес до терапевтичного потенціалу стовбурових нервових клітин для терапії інсультів, травм, гіпоксично-ішемічних енцефалопатій та інших дисфункцій центральної нервової системи. Отримані експериментальні дані дозволяють зробити припущення, що ембріональні нервові клітини людини мають здатність замістити частину популяції нервових клітин, загублених під час експериментального гіпоксично-ішемічного пошкодження. Висвітлені аспекти біології нервової стовбурової клітини щодо застосування в терапії гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку та інших дегенеративних захворювань центральної нервової системи.

Сучасна терапія інсультів не дозволяє підтримати регенерацію мозку після гіпоксично-ішемічних ушкоджень [4, 6, 16]. Незважаючи на глибокі сучасні дослідження в нейропротекції, на сьогоднішній день немає нейропротекторних засобів, які мають достовірну клінічну ефективність [6, 7, 8, 11]. Були отримані позитивні результати при використанні клітинної трансплантації для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як паркінсонізм і хвороба Альцгеймера, а також травматичних ушкоджень центральної нервової системи (ЦНС) [5]. Інсулти призводять до масивної загибелі нервових клітин, і на теперішній час починаються спроби корекції дефектів мозкової тканини за допомогою клітинної терапії.

Можливість самовідновлювання ушкодженого мозку. Нейрональні стовбурові клітини (НСК) — примордіальні, мультипотентні клітини, що мають здатність до самовідновлення. При

проліферації НСК утворюються прогеніторні клітини-попередники як нервових, так і гліальних клітин різних типів, здатні мігрувати і вбудовуватися у сформовані структури мозку [9]. Нейрональні стовбурові клітини зберігаються на протязі всього життя у всіх структурах мозку.

За останні десятиліття точка зору про структурну пластичність постнатального мозку саванців, у тому числі і людини, кардинально змінилася. Раніше вважалося, що структура міжнейрональних зв'язків визначається в період внутрішньоутробного розвитку мозку, а надалі відбувається лише втрата нервових клітин. Однак останнім часом було показано, що неогенез нервових клітин може відбуватися в постнатальній період, причому мозок має здатність змінювати і відновлювати порушені зв'язки з заміною ушкоджених клітин [19, 20]. Кілька десятиліть тому було виявлено, що в нейрогенній області (зубцюватій звивині гіпокампу, у

перивентрикулярній області і нюховій цибулині) відбувається нейро- і гліогенез протягом усього життя людини [15]. Однак у переважній більшості випадків при ушкодженні та хворобах нейрональна регенерація ЦНС не відбувається [13]. Хоча підтверджено, що мозок зберігає здатність до нейрогенезу завдяки проліферуючим клітинам, і ці нейрональні попередники можуть забезпечити ендогенну популяцію з істотним нейрорегенеративним потенціалом або конституціонально, або після стимуляції ззовні. Цим пояснюється зростаючий інтерес до терапевтичного потенціалу нейрональних стовбурових клітин для терапії інсультів та інших дисфункцій ЦНС.

Ембріональні нейрональні клітини, що трансплантується. Ембріональна нервова тканина, виділена для трансплантації, у залежності від терміну розвитку складається з нейро- і гліобластів, малодиференційованих нейронів і гліальних клітин. Середовище мікрооточення ембріональних клітин має високий рівень нейротрофічних факторів (NGF, BDNF, NT-3) і нерозчинних біл-

А.В.Дунаєвська — канд. мед. наук, науковий співробітник відділу кріобіології систем репродукції Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків)

кових молекул адгезії (ламінін, фібронектин та ін.), які підтримують диференціацію нейронів і направний ріст аксонів. Проліфераційний потенціал нейрональних клітин, виділених з мозку плодів, завдяки високому вмісту стовбурових і прогеніторних клітин істотно вище, ніж у клітин зрілого мозку [19]. Дослідження з нейротрансплантології показали, що можна успішно трансплантувати практично будь-які відділи ембріонального мозку ссавців у головний і спинний мозок [4].

Трансплантація ембріональних нейрональних клітин у інтактний мозок. Після трансплантації у дорослий мозок ембріональні нервові клітини виявляються вирваними з нормального середовища і попадають у мікрооточення, що блокує ріст. Але при цьому фактори мікрооточення інтактного мозку дорослого реципієнта забезпечують міграцію і диференціацію культивованих клітин [10]. Частина трансплантованих клітин залишається в зоні ін'єкції, інші мігрують. Основними шляхами міграції слугують волокна білої речовини, стінка бокового шлуночка і перива- скулярного простору [10, 21]. Так, клітини, трансплантовані дорослому щуру в передній мозок, були виявлені в неокортексі, білій речовині, біля та всередині бокового шлуночка, в області внутрішньої капсули і у хвостатому ядрі. Уздовж епендимального шару шлуночка клітини мігрували на 1,5-2 мм. Найбільш інтенсивна міграція клітин на 2-3 мм спостерігалася по білій речовині, а в ряді випадків вони досягали протилежної півкулі. У хвостатому ядрі спостерігали міграцію по кровоносних судинах. В області хвостатого ядра, у гіпокампі та у клітинних шарах кори в зоні ін'єкції знайшли, що трансплантовані клітини зібрали в щільні групи і лише окремі клітини мігрували в паренхіму на 150-300 мкм. У мозочку вони мігрували з області введення в молекулярний і гранулярний шари, шар Пуркіньє, у волоконні тракти та уздовж кровоносних судин [2].

Клітини, що мігрували по судинах, диференціювалися в астроцити, у той час як клітини, що мігрують по волоконних шляхах, не виявили ніякої диференціації [2]. Припускають, що фактори мікрооточення в масі мієлінізованих аксонів підтримують міграцію клітин, але зупиняють їх диференціацію, оскільки в мієліні є білки-блокатори аксонного росту [22]. Були отримані дані про ріст волокон від імплантованих клітин [2]. У стріатумі, неокортексі і мозочку були виявлені пересажені клітини зі специфічною нейронною диференціацією, про що свідчила експресія кальбіндину [2, 10]. Деякі піраміdalні нейрони донорського походження одержали синоптичний вхід від реципієнта. У той же час частина трансплантованих клітин знаходилася в недиференційованому стані через 1 місяць після імплантації, про що судили за експресією віментину і нестину [2].

При вивчені структурної диференціації нейронів було встановлено, що базова структура дендритного дерева піраміdalних нейронів детермінована і формується в будь-яких умовах трансплантації, однак розвиток вторинних і третинних відростків чітко корелює з тими міжнейрональними взаємодіями, що встановлює трансплантат з мозком реципієнта. Припускають, що в ході розвитку ембріональних нейротрансплантацій значно зростає контроль над ходом диференціації нейронів з боку навколоишнього середовища. По-перше, це фактори позаклітинного матриксу, по-друге, аферентна синаптична іннервація [1].

Нервова тканина володіє вираженою нейротрофічною активністю. Нейротрофічні фактори можуть регулювати синтетичні процеси в клітинах, мітотичний розподіл, процеси росту, диференціації [14]. У нервової тканині, що розвивається, надзвичайно високий рівень експресії нейротрофічних факторів, завдяки чому ембріональна нервова тканина спрямлює нейротрофічний вплив на мозок реципієнта [3]. Практично всі популяції клітин ембріональ-

ного мозку здатні транзиторно чи постійно експресувати розчинні чи нерозчинні білки позаклітинного матриксу, молекули адгезії і рецептори, морфологічно значимі для росту і диференціації нервоївої тканини [1].

Біологічний потенціал НСК забезпечує їх здатністю інтегрувати в нейрональне оточення після трансплантації. З іншого боку, ця здатність крім буквального заміщення нервових клітин може допускати контролюване звільнення різних генних продуктів, тоді як доступні зараз вектори переносу генів звичайно залежать від ретранслювання нової генетичної інформації через стало нейрональне оточення, що у дійсності може вже дегенерувати і стати дисфункціональним. НСК можуть брати участь у відтворенні цих шляхів. Заміщення ферментів і клітин може бути спрямоване не тільки на специфічні, анатомічно обмежені області ЦНС [22], але також при необхідності шляхом модифікації технології на велиki регіони ЦНС [18]. Ця здатність важлива, тому що більшість неврологічних захворювань не локалізована у визначеному місці, як при хворобі Паркінсона. Частище ці нейропатології дуже великі, мультифокальні чи навіть глобальні. Інсульт і гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) точно показують, наскільки можуть бути великими області ушкодження. НСК можуть бути надзвичайно чуттєвими до нейродегенеративного оточення [17]. Цей тип сприйнятливості НСК може оптимізувати заміщення клітин і експресію терапевтичних генів в ушкодженні ЦНС.

У нейрональному диференціюванні відіграє роль нейротрофін-3 (NT-3). Нейрональне диференціювання як власних НСК, так і донорських може бути посилене застосуванням перед трансплантацією НСК трансдукції з ретровірусним кодуванням для експресії NT-3. Трансдуковані НСК успішно виробляють велику кількість NT-3 *in vitro* та *in vivo* [17]. При імплантації субклону НСК, що експресує NT-3 у зону інфарк-

ту на 3-й день після індукції гіпоксично-ішемічного (ГІ) ушкодження, відсоток нейронів донорського походження був значно вищим у порожнині інфаркту — 20%, а в пенамбрі доходив до 80%. Багато нейронів було калбідин-позитивними, при цьому вони були GABAергічні (GABA — γ-aminobutyric acid), глутаматергічні чи холінергічні. Глія донорського походження зустрічалася рідко. Цей експеримент продемонстрував можливість комбінування генної терапії і клітинного заміщення в самій процедурі трансплантації для терапії дегенеративних станів [12].

Здатність до ідентифікації клітин, що мають донорське походження з НСК, важлива, тому що після трансплантації відбувається інтеграція і змішування НСК із клітинами реципієнта, не формуюється помітна графт-реципієнта границя (як у традиційних падигмах нейрональної трансплантації), крім того, фенотип клітин донорського походження набуває подібності з фенотипом нейрональних клітин реципієнта. Як клітини-“репортери” використовуються клон 317.2 НСК — добре охарактеризовані, що мають незмінне маркування клітин з відомим походженням, що володіють здатністю до клонування. Вони відслідковуються, численні і гомогенні, змішуються з клітинами хазяїна *in vivo* і, отже, можуть бути використані як інструмент для зондування і простежування по-водження сусідніх ендогенних по-передників, невидимих для такого моніторингу, а їх власні клональні взаємини і ступінь гомогенності менш ясні [12]. Такі клітини також можуть забезпечити добре контролювані експеримен-

ти з мінімальною варіабельністю в клітинній популяції від експерименту до експерименту.

Відповідь нейрональних стовбурових клітин на ішеміче ушкодження. Нейрони та олігодендроцити — два типи нейрональних клітин, найбільш чутливими до дії гіпоксії-ішемії. Отримані раніше дані [12] свідчать про те, що НСК можуть намагатися заново заселити і відтворити зону ушкодження, особливо в межах визначеного тимчасового вікна, шляхом зрушенні їх нормального диференціювання для компенсування загублених типів клітин, особливо нейронів. При нейродегенерації виникають сигнали, на які НСК відповідають активацією репарації. Ці сигнали являють собою складний комплекс різних мітогенів, нейротрофінів, молекул адгезії, цитокінів та ін.

Припускають, що після інсульту в інтервалі від 3-го до 7-го дня метаболічно дуже активне тимчасове вікно, протягом якого концентрації різних мітогенів, трофінів, позаклітинних матричних молекул і інших факторів значно зростають. Цими ж авторами [12] було показано, що донорські НСК можуть мігрувати з інтрацеребровентрикулярного простору через мозолисте тіло та інші міжпівкульні комісури в зону інсульту, що знаходиться в контратеральний півкулі.

НСК і клітини-попередники показали здатність відповісти на нейрогенні сигнали не тільки під час їх нормального періоду розвитку, але також після індукції в пізній стадії критичного періоду після ушкодження. Стовбурові клітини мають тропізм і трофізм з областями ЦНС, що дегенерували.

За певних умов один клон трансплантованих клітин може мати кілька терапевтичних функцій: забезпечення генами і клітинне заміщення. Можлива віdbudovna стратегія, що базується на використанні попередньо отриманих і активованих власних стовбурових клітин, введені під час чи відразу після ушкодження нейродегенерації “вікна можливості”. І, можливо, дійсно, для лікування хронічних ушкоджень шляхом реекспресії визначених “сигналів” (визначених цитокінів), які викликають більш активну фазу, в якій стовбурові клітини можуть дати репаративну відповідь. Попередні дані показали [12], що НСК людини, введені в ушкодженну частку мозку миші, частково відновлюють деякі моторні і когнітивні функції, як це продемонстрував дослідницький поведінковий тест придбання звичок. Ці дані показують, що людські НСК мають здатність до заміщення деяких популяцій нервових клітин, загублених в експериментальному ГІ ушкодженні в миші, і можуть забезпечити логічне обґрунтування для клітинної стовбурової терапії в людині ішемічних і інших дегенеративних хвороб ЦНС.

ВИСНОВКИ

Необхідне проведення фундаментальних досліджень трансплантації ембріональних нейрональних клітин у живий функціонуючий мозок для розгляду механізмів диференціювання клітинних елементів, впливу мікроточення, специфіки міжклітинних взаємин і формування синаптичних зв'язків у мозку реципієнта. Ці роботи дозволять одержати базові знання для клінічного застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александрова М.А. //Онтогенез. — 2001. — Т. 32, №2. — С. 106-113.
2. Александрова М.А., Ревицін А.В., Полтавцева Р.А. и др. //Онтогенез. — 2003. — Т. 34, №3. — С. 167-173.
3. Bartheld C.S. //Histol. Histopathol. — 1998. — Vol. 13. — P. 437-459.
4. Bjorklund A., Stenevi U., Svendgaard N.-A. //Nature. — 1976. — Vol. 262, №5571. — P. 787-790.
5. Cao Q., Benton R.L., Whittemore S.R. //J. Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 68. — P. 501-510.

6. Davenport R., Dennis M. //J. of Neurology. Neurosurgery & Psychiatry. — 2000. — Vol. 68. — P. 277-288.
7. Del Zoppo G., Ginis I., Hallenbeck J.M. et al. //Brain Pathology. — 2000. — Vol. 10. — P. 95-112.
8. Du Plessis A.J., Johnston M.V. //Clinics in Perinatology. — 1997. — Vol. 24. — P. 627-654.
9. Englund U., Fricker-Gater R.A., Lundberg C. et al. //Exp. Neurol. — 2002. — Vol. 173, №1. — P. 1-21.
10. Fricker R., Carpenter M., Winkler C. et al. //J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19, №14. — P. 5990-6005.
11. Park K.I., Snyder E.Y. //Society for Neurosci. Abstract. — 1999. — Vol. 25. — P. 212.
12. Park K.I., Philip E.S., Evan Y.S. Transplantation of neural stem cells: cellular and gene therapy in pediatric hypoxic-ischemic brain injury //P. 299-316.
13. Ramon Cajal S. Degeneration and Regeneration of the Nervous System. — London: Oxford University Press, 1928.
14. Shen L.Y., Figurov A., Lu B. //J. Mol. Med. — 1997. — Vol. 75. — P. 637-644.
15. Sidman R.L., Miale I.L., Feder N. //Experimental Neurology. — 1959. — Vol. 1. — P. 322-333.
16. Snyder E.Y. //The Neuroscientist. — 1998. — №4. — P. 408-425.
17. Snyder E.Y., Macklis J.D. //Clinical Neuroscience. — 1996. — Vol. 3. — P. 310-316.
18. Snyder E.Y., Taylor R.M., Wolfe J.H. //Nature. — 1995. — Vol. 374. — P. 367-370.
19. Taupin P., Gage F.H. //J. Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 69. — P. 745-749.
20. Temple S. //Nature. — 2001. — Vol. 414, №6859. — P. 112-117.
21. Uchida N., Buck D.W., He D. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 14720-14725.
22. Vanselov J., Schwab M.E., Thanos S. //Eur. J. Neurosci. — 1990. — Vol. 2. — P. 121-125.

Адреса для листування: 61015, м. Харків,
бул. Переяславська, 23. Тел. (057) 373-31-19.
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
НАН України

Надійшла до редакції 01.09.2006 р.

ЗАСТОСУВАННЯ НІЦЕРГОЛІНУ (СЕРМІОНУ) ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НАПАДІВ МІГРЕНІ

В.С.Мерцалов, І.В.Реміняк, І.Т.Слюсаренко, А.В.Бабкін

Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України

Ключові слова: серміон; мігрень; біоелектрична активність мозку; дозозалежний ефект

Представлені матеріали з вивчення ефективності та переносимості препаратору "Серміон" для профілактики гострих нападів мігрені. Крім купірування гострих нападів мігрені у випадках важкого перебігу нападів або частих (більше 3 разів на місяць) нападів необхідне проведення профілактичного лікування. Найбільш адекватним представляється курсове лікування препаратором "Серміон" (ніцерголін). Результати клінічних випробувань дозволяють зробити висновок, що серміон сприяє клінічному покращенню статусу і біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з мігреню. При застосуванні в дозі 10 мг тричі на добу серміон добре переноситься. Під час проведення досліджень не зареєстровано побічних явищ і/або реакцій, пов'язаних з його застосуванням.

Мігрень є одним з найбільш поширеніх варіантів головного болю, на який страждає до 30% (у середньому 16%) населення земної кулі переважно молодого віку (18-30 років) [9]. Це одна з найпоширеніших причин звертання по медичну допомогу. У США економічний збиток від втрати працевдатності у зв'язку з мігреню становить 13 млрд доларів на рік [10]. У багатьох випадках захворювання залишається недіагностованим, а отже хворі не одержують адекватної терапії. У той же час значна кількість пацієнтів самостійно припиняє лікування через його неефективність [8]. Сучасний етап у вивчені мігрені характеризується дослідженням нейрофізіологічних, психологічних, біохімічних та імунологічних аспектів патогенезу мігрені, пошуком ефективних, патогенетично обґрунтованих способів лікування і профілактики даного захворювання [7].

Сьогодні після більше ніж десятиліття конфліктуючих гіпотез і теорій більшість дослідників сходиться в думці, що в основі міг-

рені лежить складний комплекс взаємодії між центральною нервовою системою і мозковими судинами [13]. Найпоширенішими у теперішній час є теорії: судинно-нейрогенна, у тому числі тригеміноваскулярна (активно обговорювана в останні роки), біохімічна, вегетативна, а також психологічні аспекти [11]. У загальнюючи наявні дані, можна стверджувати, що в патогенезі мігрені відіграють роль судинний, нервовий і ендокринно-гуморальний механізми.

У зв'язку з поліморфністю ланок патогенезу вказаного захворювання для купірування і профілактики мігренозних нападів використовуються різні препарати: аналгетики, седативні, триптани, ерготаміни, β -блокатори, антагоністи Ca^{2+} , антисеротонінергічні та ін.

На теперішній час не викликає сумніву, що успіх у лікуванні мігрені може бути досягнутий тільки системним підходом, у якому провідну роль відіграє фармакотерапія.

Метою профілактичної терапії є зменшення частоти нападів мігрені, їх інтенсивності і тривало-

сті, а також підвищення сприйнятливості до лікування в період мігренозного пароксизму. Концепція профілактичної терапії заснована на припущення, що стабільна і досить велика концентрація ліків може попередити виникнення нападу мігрені. Призначення профілактичного лікування показано хворим із трьома і більше нападами на місяць, при важких нападах, які знижують якість життя пацієнтів, а також нападах на тлі вогнищової неврологічної симптоматики [12].

Вибір конкретного препарату детьермінований, в основному, реальним станом хворого (супутніми захворюваннями), профілем безпеки, переносимістю та ефективністю ліків. Оптимальний препарат поряд з цим повинен сполучатися з максимальною профілактичною специфічністю відносно природних механізмів мігрені [6].

Виходячи з вищесказаного, можна зауважити, що актуальним є пошук найбільш ефективних методів профілактичної терапії мігрені, і препаратів, застосування яких було б найбільш патогенетично обґрунтованим.

Метою нашого дослідження було застосування серміону як застосування профілактики мігренозних

В.С.Мерцалов — доктор мед. наук, професор, завідувач відділу клінічної діагностики Інституту неврології, психіатрії і наркології АМН України (м. Харків)

нападів. Сermіон (ніцерголін) — дериат лізергінової кислоти було синтезовано у 60-х роках ХХ сторіччя. За хімічною структурою він є аналогом алкалоїдів ріжків, що містять крім ерголінового ядра бромзаміщений залишок нікотинової кислоти. Маючи полінейромедіаторні властивості, серміон активує дофамінергічну систему, підвищує рівень норадреналіну, збільшує вивільнення ацетилхоліну з холінергічних терміналів [14].

Сermіон має α -адреноблокуючий вплив, спазмолітичну активність, особливо відносно судин мозку і периферичних судин. Також встановлена здатність серміону поліпшувати порушений метаболізм головного мозку при ішемії, а також мікроциркуляцію, відновлюючи еластичність еритроцитів і знижуючи агрегацію тромбоцитів. Разом з тим необхідно відзначити, що його ефективність значною мірою залежить від дозування. У літературі зазначено, що терапевтичний ефект серміону підвищується у випадку збільшення дози до 30-60 мг на добу [1].

З огляду на високу клінічну ефективність і безпеку застосування серміону ми вивчили доцільність його використання у лікуванні хворих з мігренню.

У нашому дослідженні була проведена порівняльна оцінка клінічних, електроенцефалографічних даних, а також даних дослідження церебральної гемодинаміки і вмісту серотоніну у крові хворих на мігрень до і після лікування препаратом “Сermіон”. Для визначення характеру нападів користувалися Міжнародною класифікацією головного болю ІІ-го перегляду, прийнятою Міжнародним товариством з вивчення головного болю в 2003 році [2].

Матеріали та методи

Було обстежено 30 хворих на мігрень з частими (3 і більше разів на місяць) або важкими нападами, що призводять до тимчавої втрати працездатності і нормальнії життєдіяльності. З них 18 пацієнтів страждали на мігрень без аури (1 група), 12 —

мігрень з аурою (2 група). Серед обстежених хворих було 9 чоловіків і 21 жінка. Вік хворих коливався від 22 до 46 років. У контрольну групу були включені 25 здорових осіб відповідної статі і віку.

Всім хворим було проведено курсове лікування серміоном у дозі 30 мг на добу — у три прийоми і по 10 мг — протягом 30 днів.

Всім хворим проводилося клінічне дослідження соматичного і неврологічного статусу до і після лікування. Катамнестичне спостереження проводилось протягом року. Докладно вивчався анамнез захворювання. У результаті у 63% хворих виявлено спадкоємний характер захворювання, переважно по материнській лінії.

Для визначення функціонального стану головного мозку на 16-ти-канальному електроенцефалографі (Угорщина) було проведено спектральний аналіз його біоелектричної активності з подальшим використанням міжнародних критеріїв оцінки отриманих результатів [3, 4].

Серотонін є медіатором нервової системи і бере участь у регуляції діяльності головного і спинного мозку, рухової, серцево-судинної, травної, видільної і багатьох інших фізіологічних систем. Серотонін звужує великі артерії і вени і у той же час розширяє дрібні судини. Ефект серотоніну може бути різним і залежить від дози і походного стану організму. Зменшення серотоніну у тканині мозку загострює сприйняття болю. З огляду на істотну роль взаємоактивних речовин, зокрема серотоніну, у патогенезі розвитку мігренозного нападу нами було вивчено його вміст у крові хворих з мігренню [5].

Стан мозкової гемодинаміки у хворих у процесі лікування серміоном оцінювали за допомогою методу ультразвукової транскраніальної доплерографії на апараті PC Dop 842 фірми “Medata” (Швеція). Реєстрували середню лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) у внутрішній сонній артерії (BCA), средньомозкових (СМА), задньої мозкової (ЗМА) та інтраракраниальних сегментах хребетних артерій

(ХА). Також оцінювали індекс міжпівкульової асиметрії кровотоку.

Статистична обробка даних проводилася загальноприйнятими методами. Імовірність відмінностей оцінювалася за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

При об'єктивному клінічному досліджені превалювала проста форма мігрені. У соматичному статусі у більшості пацієнтів була виявлена артеріальна гіпотонія, а в неврологічному статусі — ознаки вегетативної дисфункції; вогнищева симптоматика виявлено не була.

Напади у хворих з мігренню без аури характеризувалися інтенсивним головним болем пульсуючого характеру, частіше в одній половині голови, локалізованим переважно в лобно-очноязиково-скроневій області, що супроводжувалося нудотою, часто блювотою на висоті головного болю, фото- і фонофобією, сонливістю і млявістю після нападу, тривалість якого коливалася в межах від 8 годин до 2 діб. Біль під час нападу відповідав сильному і дуже сильному згідно з оцінкою по візуальній аналоговій шкалі болю.

Із супутніх симптомів 43% хворих відзначали вегетативні прояви у вигляді ознобу, пітливості, серцебиття, сухості в роті, відчуває ядухи, позіхання, болю в підгрудинній області, рясного сечовипускання.

У 30% обстежених хворих (ІІ група) розвитку нападу головного болю передувала аура із зоровими порушеннями у вигляді миготливих зигзагів.

Аналіз результатів ЕЕГ показав, що в обох групах хворих домінували негрубі зміни біоелектричної активності, зокрема частотно-амплітудного спектра ЕЕГ і просторово-часової організації ЕЕГ: пароксизмальні прояви у вигляді поліморфізму, наявність гострохвильових форм α -, рідше Θ -діапазону, β -спайків; порушення регіонарного розподілу основних ритмів, відсутність синхронізації, зни-

Таблиця 1

Динаміка змін у спектрі ЕЕГ хворих 1 і 2 груп

Показники ЕЕГ	До лікування		Після лікування	
	1 група	2 група	1 група	2 група
Відносна потужність спектра α -ритму	78,3 \pm 2,1	80,5 \pm 2,9	86,3 \pm 2,3	87,1 \pm 1,9
Відносна потужність спектра β -ритму	42,3 \pm 1,6	46,2 \pm 1,8	51,3 \pm 2,1	52,2 \pm 1,4
Відносна потужність спектра Θ -ритму	40,2 \pm 2,1	38,2 \pm 1,9	35,3 \pm 2,2	33,2 \pm 1,9
Відносна потужність спектра δ -ритму	30,3 \pm 1,8	26,4 \pm 2,1	26,1 \pm 2,9	21,8 \pm 3,0

ження або збочення реактивності на функціональні проби.

В обох групах були виявлені зміни біоелектричної активності у вигляді дифузної дезорганізації поліморфного характеру, тобто дисритмії, і різних варіантів пароксизмальних проявів, що переважали у 2 групі. За пароксизмальну враховувалася активність у діапазоні α -, Θ -, δ -частот без включення спайків або гострих хвиль.

У групі хворих з аурою також відзначалася епілептиформна активність в Θ -, δ -діапазоні, пік-хвиля, спайк-хвиля, поліспайк-хвиля.

У 1/3 хворих із простою формою мігрені відзначалися негрубі дифузні ЕЕГ-зміни у вигляді повільнохвильової активності. Синхронні двосторонні спалахи повільних хвиль відзначалися у 44% хворих на мігрень з аурою.

В обох групах до лікування відзначалося зниження реакції за своєння при фотостимуляції. Ви-

ключення становив діапазон 3-6 Гц при пароксизмальному і епілептиформному типах змін ЕЕГ. Однак і в цих випадках мало місце не стільки засвоєння нав'язаного ритму, скільки провокація і посилення пароксизмальних проявів. Реакція десинхронізації в обох групах хворих була знижена. Гіпервентиляція викликала посилення пароксизмальних електроенцефалографічних феноменів.

У результаті проведених досліджень мозкового кровотоку у хворих з мігренню гемодинамічно значимої патології магістральних артерій голови і шиї виявлено не було. До лікування відзначалася асиметрія кровотоку по ВСА у 32,8% хворих, по ХА — у 17,9%, по ЗМА — у 38,5%. Більш значимою була асиметрія кровотоку по СМА — вона спостерігалася у 58,7% пацієнтів.

Отримані дані виявили достовірне підвищення вмісту серото-

Таблиця 2

Динаміка типів змін біоелектричної активності в процесі лікування у хворих 1 і 2 груп

Типи ЕЕГ змін	До лікування		Після лікування	
	1 група	2 група	1 група	2 група
Низькоамплітудний дисримічний	34 \pm 1,1*	33,4 \pm 1,2*	23,2 \pm 1,3*	21,6 \pm 1,2
Високоамплітудний дисримічний	26,8 \pm 1,1	29,6 \pm 0,8	29,1 \pm 1,1	28,6 \pm 1,1
Локально-пароксизмальний	11,4 \pm 0,7	13,1 \pm 0,9	9,2 \pm 1,1	12,0 \pm 1,2
Двосторонньо пароксизмальний	18,1 \pm 0,5	20,5 \pm 1,2	12,1 \pm 1,3	24,0 \pm 1,2
Епілептиформний	3,7 \pm 0,6*	6,7 \pm 0,6*	7,2 \pm 1,1	14,4 \pm 0,6

Примітка: * — $P<0,05$

ніну у крові в обох групах хворих з мігренню і склали 2,16 \pm 0,11 у порівнянні з контрольною групою 1,46 \pm 0,15.

Отримані дані, які свідчать про терапевтичну ефективність, добру клінічну переносимість серміону у хворих з мігренню, підтвердженні додатковими методами досліджень.

Під час прийому препарату напади не спостерігалися у 57% хворих (62% хворих без аури, 44% — з аурою). У 4 хворих без аури спостерігалося по 1 нападу звичайного характеру і у 3-х хворих кількість нападів була без змін. У той же час характер нападів змінився, а саме вони перебігали з менш вираженим по інтенсивності і тривалості головним болем звичайної локалізації. Один хворий із цієї групи не відзначив клінічного поліпшення свого стану, напади кількісно і якісно не змінилися. У групі хворих на мігрень з аурою клінічного поліпшення не відзначили 3 особи (35%), 2 хворих (22%) відзначили зменшення кількості нападів до двох на місяць, а також більш м'який їх перебіг, скорочення часу нападу до 3-4 годин, меншу вираженість болю і супутніх симptomів, відсутність блювоти.

Подальші катамнестичні спостереження виявили зменшення кількості нападів до 1-2 на місяць у 77% хворих, зміну характеру нападів у 20% хворих обох груп, відсутність нападів у 3% пролікованих хворих з мігренню без аури.

У ході лікування відзначена добра клінічна переносимість серміону. У результаті проведеного курсу терапії у більшості пацієнтів відзначено значне поліпшення самопочуття, що проявилося відсутністю нападів, поліпшенням сну, пам'яті, настрою.

Після терапії серміоном відзначалося не тільки клінічне поліпшення, але й оптимізація біоелектричної активності головного мозку (табл. 1), гемодинамічних і біохімічних характеристик.

Як видно з табл. 1, до лікування відзначалося зменшення представленості α - і β -ритмів і збільшення представленості Θ - і навіть

Таблиця 3

Показники мозкової гемодинаміки (см/с) у хворих з мігреню до і після лікування серміоном ($M \pm m$)

Групи	ВСА		СМА		ЗМА		ХА	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Контрольна група (n=25)	$38,4 \pm 5,2$		$50,9 \pm 2,1$		$42,0 \pm 1,6$		$24,9 \pm 1,3$	
Група хворих із мігреню (n=30)	$42,6 \pm 3,2$	$50,5 \pm 2,9$	$52,8 \pm 1,9$	$59,4 \pm 2,0^*$	$41,1 \pm 1,8$	$48,3 \pm 0,6$	$26,7 \pm 1,9$	$29,3 \pm 1,6$

Примітка: * — $p < 0,05$

δ-ритмів. Коефіцієнт міжпівкульової асиметрії перебував на рівні статистичної тенденції (у нормі за даними Є.П.Гусєва і П.Ф.Шляхти складає 0,91). Основні параметри реактивності були знижені.

Прийом серміону статистично значимо впливав і на характеристики реактивності ЕЕГ. Так, оптимум засвоєння фотостимулів перемістився в діапазон α-ритму, причому засвоєння не супроводжувалося пароксизмальними проявами. Гіпервентиляція також викликала амплітудне підвищення основних ритмів без пароксизмальних проявів або вони носили мінімальний характер. Зменшилися явища дезорганізації і покращилися зональні розбіжності.

До лікування на ЕЕГ хворих найбільш представлені дисрітмічні і двосторонньо-пароксизмальні типи. Після лікування відбувся переворот діапазону ЕЕГ, істотно зменшилася представленість епілептиформного і двосторонньо-пароксизмального типів, особливо у хворих 2 групи, спостерігалося достовірне зниження вираженості хвиль повільного спектра, а також збільшення числа α-хвиль і β-ритму.

Розподіл основних типів змін біоелектричної активності представлено в табл. 2.

Таким чином, упорядкування просторово-часової організації ЕЕГ

з підвищеннем реактивності на функціональні проби слугує достовірним критерієм ефективності застосування серміону у даної категорії хворих.

Ряд авторів досліджував вплив серміону на системну і церебральну гемодинаміку у хворих із судинною патологією головного мозку [10].

Результати власних досліджень середньої і лінійної швидкості кровотоку у хворих до і після лікування серміоном представлені в табл. 3.

Після курсу лікування серміоном у хворих із мігреню вірогідно збільшувався мозковий кровоток у ВСА, СМА, також відзначалося посилення кровотоку в ЗМА і ХА, але менш значиме.

Потрібно відзначити, що ступінь збільшення ЛШК у хворих після прийому серміону залежала від вихідного рівня ЛШК. У хворих із ЛШК у СМА 40-50 см/с після лікування ЛШК підвищилася на 10-38%, при 55-65 см/с — на 10-29%. У результаті цих змін відзначалося зменшення міжпівкульової асиметрії кровотоку у ВСА та інtrakranialьних відділах ХА.

При вивчені вмісту серотоніну в крові хворих із мігреню після лікування серміоном статистично значимих змін виявлено не було.

Отримані дані свідчать, що курсове лікування серміоном у хворих із мігреню сприяє значному посиленню кровотоку в інtrakranialьних відділах внутрішніх сонніх і средньомозкових артерій, нормалізації індексів міжпівкульової асиметрії кровотоку.

ВИСНОВКИ

1. Препарат “Серміон” — ефективний засіб для профілактики нападів мігрені, особливо у випадках мігрені без аури.

2. Клінічний ефект серміону виявляється у зменшенні частоти нападів мігрені, скороченні тривалості та інтенсивності нападу.

3. На тлі прийому препарату “Серміон” гармонізуються просторово-часові показники ЕЕГ-активності головного мозку, що призводить до посилення вираженості α- і β-активності, регресу пароксизмальних феноменів.

4. Препарат “Серміон” має позитивні вазоактивні властивості, про що свідчить збільшення лінійної швидкості кровотоку в інtrakranialьних відділах ВСА і СМА, зменшенні міжпівкульової асиметрії кровотоку у ВСА та інtrakranialьних відділах ХА.

5. Препарат добре переноситься пацієнтами, безпечний при тривалому користуванні, що дозволяє рекомендувати його для профілактики нападів мігрені.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). — М., 1994. — 286 с.
2. Вознесенская Т.Г. //Невролог. журн. — 2004. — Т. 9, №2. — С. 52-58.

3. Жирмунская Е.А. Функциональная взаимозависимость больших полушарий мозга человека. — Л.: Наука, 1989. — 134 с.
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руковод. для врачей. — М.: Медицина, 1991. — 640 с.
5. Костюковська Л.С. Удосконалений метод визначення серотоніну крові хворих у клінічній неврології та психіатрії //Укр. вісник психоневрол. — Х., 1993, вип. 1. — С. 52-54.
6. Brandes J.L., Saper J.R., Diamond M. et al. //JAMA. — 2004. — Vol. 291, №8. — P. 965-973.
7. Goatsby P.J. //Headache. — 2005. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 14-24.
8. Lader E., Biondi D. //Headache. — 2005. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 33-47.
9. Lipton R.B., Stewart W.F., Reed M. et al. //Postgraduate Medicine. — 2001. — Vol. 109, №1. — P. 38-45.
10. Lipton R.B., Newman L.C. //Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 3-8.
11. Randall Clinch C. //American Family Physician. — 2001. — Vol. 53, №4. — P. 685-692.
12. Silberstein S.D., Lipton R.B., Goatsby P.J. Headache in clinical practice. — London: Martin Dunitz, 2002.
13. Welch M.K., Cuter M.F., Goddsby P.J. //Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 9-14.
14. White H.S. //Headache. — 2005. — Vol. 45, Suppl 1. — P. 48-56.

Адреса для листування: 61068, м. Харків,
вул. Академіка Павлова, 46. Тел. (057) 738-20-80.

Надійшла до редакції 11.07.2006 р.

Інститут неврології, психіатрії і наркології
АМН України

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “**Тирозол**” (табл., в/о, по 5 мг) виробництва “Megak KGaA” для “Nycomed”, Німеччина

Хворій С. (28 рік) з ендокринною патологією (збільшення щитоподібної залози) був призначений тирозол (перорально по 5 мг один раз на добу). Через 2 год після першого прийому препарату у ней з'явилася кропив'янка на кінцівках, підвищилась температура тіла до 39,1°C, розвинувся набряк та гіперемія обличчя, набряклість суглобів. Лікарями служби швидкої допомоги був призначений дексаметазон, лоратадин, кальцію глюконат. Після проведеної терапії хвора була госпіталізована в терапевтичне відділення для продовження лікування.

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

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

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

КОРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У СТУДЕНТІВ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

A.В.Благовещенська

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: *пептична виразка; студенти; вегетативна дисфункція; адаптол; корекція*

Вивчена терапевтична ефективність препарату “Адаптол”, включеного у традиційну противиразкову терапію у студентів з пептичною виразкою дванадцятапалої кишки, в яких були діагностовані вегетативні розлади. При ретельному дослідженні стану вегетативної нервової системи (ВНС), напрямку вегетативних розладів виявилося домінування тонусу парасимпатичного відділу ВНС, свідченням чого були підвищена вегетативна реактивність, недостатнє вегетативне забезпечення діяльності, парасимпатична спрямованість вегетативного тонусу, особливо у системі травлення. Доведений позитивний вплив препаратору на суб'єктивні вегетативні прояви, частота виявлення яких після лікування вірогідно відрізнялася від частоти, зареєстрованої в групі пацієнтів, які лікувались традиційно. Також у хворих, які отримували запропоновану терапію, встановлено покращення деяких вегетативних показників, відновлення вегетативної рівноваги, відсутність побічних ефектів, добра переносимість та доступність лікування. Зазначене обумовлює доцільність включення адаптолу в схему терапії студентів з дуоденальною виразкою, в яких були діагностовані ознаки вегетативної дисфункції.

В останні роки значно зросла частота випадків виявлення пептичної виразки (ПВ) у осіб молодого віку [8]. За статистичними даними, у цього контингенту вона займає провідне місце серед захворювань органів травлення, що робить проблему актуальною не тільки за медичними, але і за соціальними аспектами [10]. У розвитку рецидивів та ускладнень ПВ, інвалідизації хворих не останню роль відіграють порушення вегетативної регуляції, які діагностуються у 70-85% хворих на ПВ і значно впливають на клінічні прояви та перебіг захворювання [3, 13]. Взагалі проблема вегетативних розладів є однією з найактуальніших у сучасній медицині, оскільки дисбаланс ланок вегетативної нервової системи (ВНС) може бути однією з причин торпідності до загально-прийнятій терапії, відновлення клініки, безуспішності лікувальних заходів [7]. Людям молодого віку фізіологічно властиві підвищена

емоційність, достатньо високий рівень стресорних гормонів, гіперлабільність нервової системи [9]. Окрема категорія молоді — студенти, які навчаються у вищих навчальних закладах сучасних індустріальних та адміністративних центрів і є найбільш скильними до виникнення вегетативних розладів, оскільки постійно знаходяться у стані розумового та психічного перевантаження [11]. Цьому сприяють стресові ситуації під час екзаменів та заліків, інтенсифікація навчання, безконтрольне впровадження у ВНЗ інноваційних технологій, нових навчальних програм, створених без урахування психофізіологічних можливостей та особливостей молодого організму, прогресуюче погіршення екології, високе розповсюдження серед молоді шкідливих звичок [12]. Зростання поширеності вегетативної дисфункції (ВД) у молодих, що відмічають дослідники, свідчить про недостатню ефективність існуючих ме-

тодів профілактики та необґрунтованість патогенетичних підходів до лікування соматичних захворювань, на тлі яких розвиваються вегетативні розлади [2]. Великий інтерес представляє фармакологічна корекція вегетативного дисбалансу та нормалізація впливу ВНС на гастроудоальну зону у хворих з ПВ [15, 16]. На сучасному етапі застосовується цілий ряд лікарських засобів, спроможних модулювати вегетативну активність [1, 17]. До групи так званих “денних” транквілізаторів у терапії вказаного контингенту, який веде активний спосіб життя, можна віднести препарат “Адаптол”, насамперед, внаслідок відсутності у нього міорелаксуючої дії [4, 6]. До того ж він не викликає гальмування мислення та сонливість, чинить виражену стресопротекторну та ноотропну дію [5]. Отже, сприятливий терапевтичний ефект даного препарату при вегетативних розладах доведений багатьма дослідниками, але не вивченими є питання його впливу на вегетативні прояви та показники у студентів з дуоденальною виразкою.

А.В.Благовещенська — канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Таблиця

**Частота суб'єктивних вегетативних проявів
у групах хворих до лікування**

Скарги хворих	I група n=51		II група n=50	
	n (абс.)	%	n (абс.)	%
Головний біль	34	66,7	36	72
Слабкість	32	62,7	29	58
Головокружіння	23	45,1	20	40
Сонливість	18	35,3	19	38
Емоційна лабільність	22	43,1	24	48
Кардіалгії, серцевиття	25	49,0	23	46
Оніміння кінцівок	12	23,5	12	24
Пітливість	12	23,5	14	28
Швидка стомлюваність	27	52,9	25	50

Метою нашої роботи було вивчення терапевтичної ефективності препарату "Адаптол" (мебікар) в табл. по 0,3 г виробництва компанії АТ "Олайнфарм" (Латвія) у студентів з НР-асоційованою ПВ дванадцятипалими кишками (ДПК) із проявами ВД.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходився 101 студент з ПВ ДПК, в яких були діагностовані вегетативні розлади. Серед обстежених було 67 юнаків (66,3%) та 34 дівчини (33,7%), середній вік пацієнтів становив $20,2 \pm 2,3$ років. Усім пацієнтам проводили загальне клінічне обстеження, рутинні лабораторні та інструментальні дослідження. Головним методом верифікації ПВ вважали ендоскопічний, під час якого встановлювали наявність виразки, оцінювали стан слизової оболонки шлунка та ДПК. Діагностику Helicobacter pylori (HP) проводили за допомогою швидкого уреазного тесту (URE-HP test-Express, Pliva).

Наявність ВД підтверджували даними, отриманими за анкетами-опитувальниками А.М.Вейна (ВЦВП, 1998) та багатофакторними таблицями Солов'йової А.Д. (ІММІ, 1981). Стан ВНС у студентів оцінювали за допомогою цілого комплексу неінвазивних методик, який включав визначення загального вегетативного тонусу (ЗВТ),

вегетативного тонусу (ВТ) у системі травлення, вегетативної реактивності (ВР) та вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД) [2].

Всі пацієнти отримували протиразкову терапію згідно з положенням Маастрихтського консенсусу 2-2000 [14]. З метою оцінки ефективності застосування адаптолу обстежені були розподілені на дві клінічно-однорідні групи. У першу (І) групу увійшов 51 пацієнт, у схему терапії яких був включений адаптол по 300 мг тричі на добу протягом 14 діб. Другу (ІІ) групу склали 50 обстежених, які отримували традиційну терапію.

Результати та їх обговорення

У клінічній картині ПВ пацієнтів обох груп переважав больовий синдром, який спостерігався у 41 (80,4%) та 39 (78%) обстежених І та ІІ груп, відповідно. Ознаки шлункової диспепсії, що проявлялись нудотою, блювотою, відрижкою, печією, відчуттям переповнення шлунку, зниженням апетиту, діагностовані у 29 (56,9%) та 31 (62%) обстежених І та ІІ груп, відповідно. Прояви кишкової диспепсії у вигляді метеоризму, гурчання у животі, чергування проносів та закрепів виявлені у 12 (23,5%) та 10 (20%) пацієнтів у групах, відповідно.

У студентів обох груп найпоширенішими скаргами, що харак-

теризували ВД, були наступні: головний біль (у 69,3% обстежених з ПВ); слабкість (у 60,4%); головокружіння (у 42,6%); порушення сну (у 36,6%); дратівливість, емоційна лабільність (у 45,5%); біль та неприємні почуття у ділянці серця, серцевиття (у 47,5%); оніміння пальців кистей та стоп (у 23,8%); підвищена пітливість (у 25,7%); зниження працездатності та швидка стомлюваність (у 51,5%). Вірогідної різниці між частотою виявлення суб'єктивних вегетативних проявів до лікування в групах обстежених не було ($p>0,05$) (табл.).

Слід вказати, що у 21,6% обстежених І групи та 20% пацієнтів ІІ групи вегетативні прояви виходили на головні позиції у клінічній картині ПВ, що робило її нетиповою, симулювало патологію інших органів і систем та на догоспітальному етапі викликало труднощі у своєчасній діагностиці.

При ретельному дослідження стану ВНС встановлено, що ЗВТ у 47,1% хворих та 52% хворих І та ІІ груп, відповідно, був зсунений у бік парасимпатикотонії. У 33,3% та 32% пацієнтів, відповідно в групах, встановлена перевага симпатичного тонусу, у решти — відмічена змішана спрямованість ЗВТ. Особливо вираженою тенденцією до парасимпатикотонії була у системі травлення ($p<0,05$). Так, ВТ був парасимпатичної спрямованості у 30 пацієнтів І групи (58,8%) та 30 пацієнтів ІІ групи (60%). При дослідження епігастрального рефлексу підвищена ВР виявлена в І групі у 47,1% пацієнтів, у ІІ групі — у 42% обстежених. Вказане може свідчити про високий початковий рівень, у якому знаходилась ВНС пацієнтів. Внаслідок цього на будь-які подразники система дає менш адекватну відповідь. Нормальна ВР зареєстрована у 18 (35,3%) та 20 (40%) пацієнтів у групах, відповідно. У решти обстежених мала місце знижена ВР. До того ж у пацієнтів обох групах переважав парасимпатикотонічний тип ВР ($p\leq0,05$). Під час проведення кліно-ортостатич-

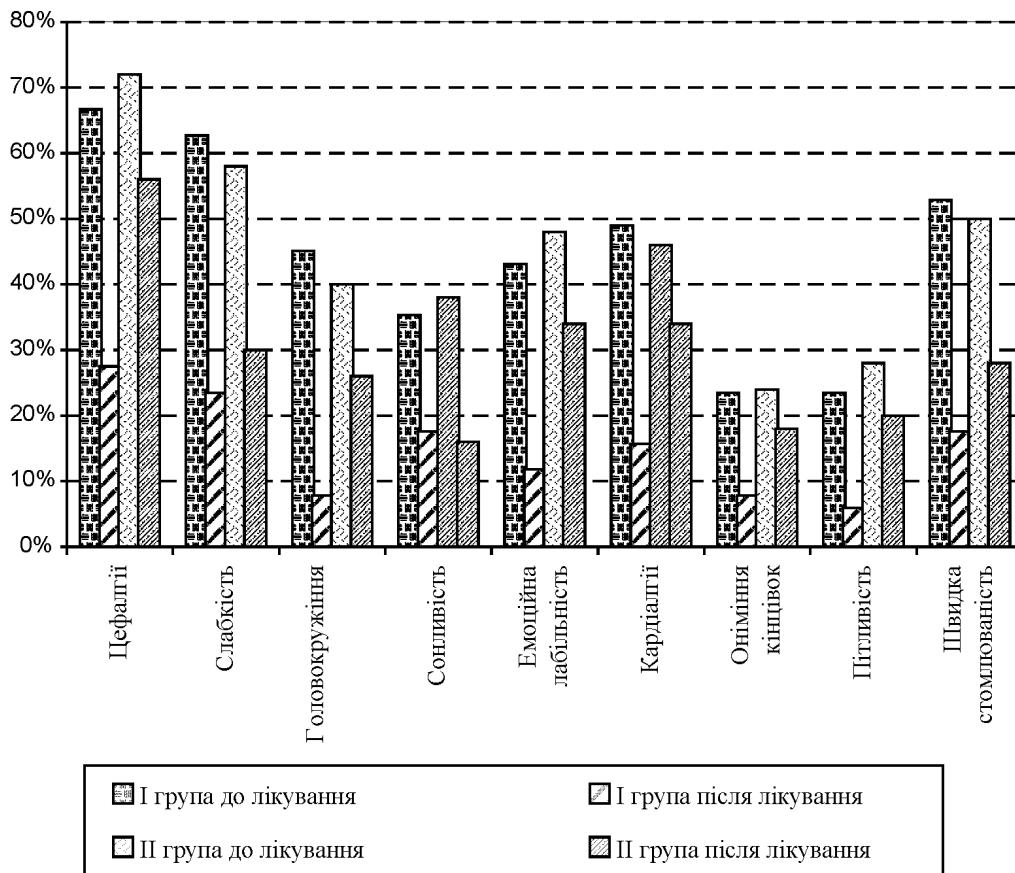


Рис. Частота вегетативних скарг у групах у динаміці лікування

ної проби достатнє ВЗД діагностовано у 15 (29,4%) та 14 (28%) обстежених; надлишкове (симпатикотонічне) встановлено у 14 (27,5%) та 15 (30%) обстежених, а недостатнє ВЗД, що вказує на перевагу тонусу парасимпатичної ВНС, виявлено у 22 (43,1%) та 21 (42%) обстежених у групах, відповідно. Тобто, напрямок вегетативних розладів у студентів з дуоденальною виразкою (підвищена ВР, недостатнє ВЗД, парасимпатична спрямованість ЗВТ та ВТ у системі травлення) чітко виявив домінування тонусу парасимпатичного відділу ВНС.

Після курсу лікування були отримані дані, що свідчили про позитивний вплив терапії із включенням адаптолу насамперед на суб'ективні вегетативні прояви у студентів з ПВ ДПК. Динаміка вегетативних скарг у процесі терапії в групах обстежених представлена на рис.

Під впливом терапії у обох обстежених груп відмічено зменшення всіх вегетативних скарг. У

пацієнтів II групи, що отримували традиційну противіразкову терапію, після лікування виявлено вірогідне зменшення частоти таких суб'ективних вегетативних проявів, як слабкість, сонливість, швидка стомлюваність ($p<0,05$). Цей факт можна розіznити як підтвердження величезної ролі ВНС у процесах виразкоутворення, свідченням чого було покращення при усуненні патологічних явищ у гастроуденальній зоні показників, які характеризують стан вегетативної ланки нервової системи. Однак зазначимо, що у пацієнтів I групи частота виявлення вегетативних проявів після лікування вірогідно відрізнялася від такої, отриманої в II групі ($p<0,05$). У обстежених, які приймали адаптол, частота емоційної лабільності, головокружіння, оніміння кінцівок, підвищеної пітливості, швидкої стомлюваності, кардіалгічного та цефалічного синдромів після лікування була значно нижче, ніж у пацієнтів, які лікувалися традиційно ($p<0,05$).

Вивчення впливу комплексної терапії із включенням адаптолу на вегетативні показники, що характеризують стан ВНС (ЗВТ, ВТ, ВР, ВЗД), встановило наступне: після курсу лікування спостерігалась позитивна тенденція до нормалізації ЗВТ та ВТ у системі травлення. Виявлення парасимпатичної спрямованості ВТ відбулося у 13 пацієнтів I групи (25,5%) та 22 пацієнтів II групи (44%), симпатичної спрямованості — у 14 пацієнтів I групи (27,5%) та 17 пацієнтів II групи (34%). Тобто, саме в I групі показники після лікування мали вірогідні відмінності від показників до лікування ($p\leq 0,05$). Зниження ВР та її наближення до нормальних значень після лікування встановлено в обох групах, особливо у пацієнтів, що додатково приймали адаптол, однак різниця між показниками в групах була невірогідною ($p>0,05$). На фоні терапії у пацієнтів I групи значно знизилась частота виявлення недостатнього ВЗД та відмічена чітка тенденція до фор-

мування його достатнього рівня, який був діагностований у 29,4% обстежених до лікування та у 47,1% пацієнтів після лікування ($p \leq 0,05$). Цей показник вірогідно ($p \leq 0,05$) відрізняється від такого у обстежених II групи (достатнє ВЗД після лікування діагностовано лише у 32% обстежених).

Зазначене свідчить про позитивну дію препаратору "Адаптол" не тільки на суб'єктивні вегетативні прояви, але і на основні вегетативні показники, що були початково зміненими у студентів з ПВ. Крім того, зареєстрована добра переносимість вказаного препарату, відсутність алергічних та

інших побічних ефектів, доступність та економічність лікування.

ВИСНОВКИ

1. У студентів з дуоденальною виразкою такий напрямок вегетативних розладів свідчить про дотримування тонусу парасимпатичного відділу ВНС, свідченням чого були підвищена ВР, недостатнє ВЗД, парасимпатична спрямованість ВТ, особливо у системі травлення.

2. Застосування адаптолу в комплексній терапії у студентів з ПВ ДПК прискорює регрес вегетативних проявів, покращує вегетативні показники та відновлює вегетативну рівновагу, збільшую-

чи тим самим ефективність лікування ПВ.

3. Відсутність побічних ефектів, добра переносимість, доступність та економічність лікування адаптолом дозволяють рекомендувати даний препарат для терапії ВД у студентів з ПВ ДПК.

4. Удосконалення заходів корекції дисбалансу вегетативної нервової системи, що спостерігається у пацієнтів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки, є перспективним, оскільки сприяє усуненню окремих патогенетичних причин виразкоутворення і оптимізації лікування та покращення якості життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурчинський С.Г. //Ліки. — 2005. — №1-2. — С. 1-4.
2. Вегетативные расстройства: Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 1998. — 745 с.
3. Джулай Г.С. //Клін. медицина. — 2000. — №6. — С. 28-31.
4. Казак С.С., Прокопенко И.Г., Виленский А.Б. и др. //Новости медицины и фармации. — 2006. — №1-2. — С. 3-4.
5. Коваленко В.Н., Насукай О.Г., Дмитриченко Е.В. //Ліки. — 2005. — №1-2. — С. 118-124.
6. Мебикар. Дневной транквилизатор широкого применения //В помощь практическому врачу. — Вип. 1. — М., 1990. — 45 с.
7. Пархоменко Л.К., Глебова Т.А., Балацкая З.Т. Психовегетативные расстройства у подростков с гастродуоденальной патологией //Зб.: "Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування". — Х.: ХМАПО, 2001. — С. 77-78.
8. Петров Е.Е. //Междунар. мед. журн. — 1998. — №2. — С. 29-32.
9. Радченко О.М., Жакун В.М. //Укр. мед. альманах. — 2003. — №1. — С. 99-101.
10. Філіпов Ю.О., Шмігель З.М. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльність гастроентерологічної служби //Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2003. — Вип. 34. — С. 3-12.
11. Швидкий О.В. //Медико-соц. проблемы семьи. — 2002. — Т. 7, №2. — С. 41-45.
12. Шкляр С.П. Клініко-епідеміологічні особливості, фактори ризику та прогнозування найважливіших хронічних неінфекційних захворювань серед студентів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.02. — Х.: ХДМУ, 1994. — 25 с.
13. Bercik P. Collins S. Current concepts of dyspepsia: the role of the nervous system //In Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical cure 2000. London. — 2000. — P. 411-420.
14. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report, September, Rome, 2000 //Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — 16 (2). — P. 167-180.
15. Danesh J., Collins R. //Lancet. — 1999. — Vol. 350. — P. 430-436.
16. Go M.F. //Gastroenterology. — 2004. — Vol. 113 (supp. 6). — P. 15-20.
17. Patel P. //Cur. Opin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 13 (supp. 1). — P. 52-55.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (057) 711-79-75.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 05.09.2006 р.

КОРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У СТУДЕНТІВ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

A.В.Благовещенська

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: *пептична виразка; студенти; вегетативна дисфункція; адаптол; корекція*

Вивчена терапевтична ефективність препарату “Адаптол”, включеного у традиційну противиразкову терапію у студентів з пептичною виразкою дванадцятапалої кишки, в яких були діагностовані вегетативні розлади. При ретельному дослідженні стану вегетативної нервової системи (ВНС), напрямку вегетативних розладів виявилося домінування тонусу парасимпатичного відділу ВНС, свідченням чого були підвищена вегетативна реактивність, недостатнє вегетативне забезпечення діяльності, парасимпатична спрямованість вегетативного тонусу, особливо у системі травлення. Доведений позитивний вплив препаратору на суб'єктивні вегетативні прояви, частота виявлення яких після лікування вірогідно відрізнялася від частоти, зареєстрованої в групі пацієнтів, які лікувались традиційно. Також у хворих, які отримували запропоновану терапію, встановлено покращення деяких вегетативних показників, відновлення вегетативної рівноваги, відсутність побічних ефектів, добра переносимість та доступність лікування. Зазначене обумовлює доцільність включення адаптолу в схему терапії студентів з дуоденальною виразкою, в яких були діагностовані ознаки вегетативної дисфункції.

В останні роки значно зросла частота випадків виявлення пептичної виразки (ПВ) у осіб молодого віку [8]. За статистичними даними, у цього контингенту вона займає провідне місце серед захворювань органів травлення, що робить проблему актуальною не тільки за медичними, але і за соціальними аспектами [10]. У розвитку рецидивів та ускладнень ПВ, інвалідизації хворих не останню роль відіграють порушення вегетативної регуляції, які діагностуються у 70-85% хворих на ПВ і значно впливають на клінічні прояви та перебіг захворювання [3, 13]. Взагалі проблема вегетативних розладів є однією з найактуальніших у сучасній медицині, оскільки дисбаланс ланок вегетативної нервової системи (ВНС) може бути однією з причин торпідності до загально-прийнятій терапії, відновлення клініки, безуспішності лікувальних заходів [7]. Людям молодого віку фізіологічно властиві підвищена

емоційність, достатньо високий рівень стресорних гормонів, гіперлабільність нервової системи [9]. Окрема категорія молоді — студенти, які навчаються у вищих навчальних закладах сучасних індустріальних та адміністративних центрів і є найбільш скильними до виникнення вегетативних розладів, оскільки постійно знаходяться у стані розумового та психічного перевантаження [11]. Цьому сприяють стресові ситуації під час екзаменів та заліків, інтенсифікація навчання, безконтрольне впровадження у ВНЗ інноваційних технологій, нових навчальних програм, створених без урахування психофізіологічних можливостей та особливостей молодого організму, прогресуюче погіршення екології, високе розповсюдження серед молоді шкідливих звичок [12]. Зростання поширеності вегетативної дисфункції (ВД) у молодих, що відмічають дослідники, свідчить про недостатню ефективність існуючих ме-

тодів профілактики та необґрунтованість патогенетичних підходів до лікування соматичних захворювань, на тлі яких розвиваються вегетативні розлади [2]. Великий інтерес представляє фармакологічна корекція вегетативного дисбалансу та нормалізація впливу ВНС на гастроудоальну зону у хворих з ПВ [15, 16]. На сучасному етапі застосовується цілий ряд лікарських засобів, спроможних модулювати вегетативну активність [1, 17]. До групи так званих “денних” транквілізаторів у терапії вказаного контингенту, який веде активний спосіб життя, можна віднести препарат “Адаптол”, насамперед, внаслідок відсутності у нього міорелаксуючої дії [4, 6]. До того ж він не викликає гальмування мислення та сонливість, чинить виражену стресопротекторну та ноотропну дію [5]. Отже, сприятливий терапевтичний ефект даного препарату при вегетативних розладах доведений багатьма дослідниками, але не вивченими є питання його впливу на вегетативні прояви та показники у студентів з дуоденальною виразкою.

А.В.Благовещенська — канд. мед. наук, доцент кафедри терапії та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Таблиця

**Частота суб'єктивних вегетативних проявів
у групах хворих до лікування**

Скарги хворих	I група n=51		II група n=50	
	n (абс.)	%	n (абс.)	%
Головний біль	34	66,7	36	72
Слабкість	32	62,7	29	58
Головокружіння	23	45,1	20	40
Сонливість	18	35,3	19	38
Емоційна лабільність	22	43,1	24	48
Кардіалгії, серцевиття	25	49,0	23	46
Оніміння кінцівок	12	23,5	12	24
Пітливість	12	23,5	14	28
Швидка стомлюваність	27	52,9	25	50

Метою нашої роботи було вивчення терапевтичної ефективності препарату "Адаптол" (мебікар) в табл. по 0,3 г виробництва компанії АТ "Олайнфарм" (Латвія) у студентів з НР-асоційованою ПВ дванадцятипалими кишками (ДПК) із проявами ВД.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходився 101 студент з ПВ ДПК, в яких були діагностовані вегетативні розлади. Серед обстежених було 67 юнаків (66,3%) та 34 дівчини (33,7%), середній вік пацієнтів становив $20,2 \pm 2,3$ років. Усім пацієнтам проводили загальне клінічне обстеження, рутинні лабораторні та інструментальні дослідження. Головним методом верифікації ПВ вважали ендоскопічний, під час якого встановлювали наявність виразки, оцінювали стан слизової оболонки шлунка та ДПК. Діагностику Helicobacter pylori (HP) проводили за допомогою швидкого уреазного тесту (URE-HP test-Express, Pliva).

Наявність ВД підтверджували даними, отриманими за анкетами-опитувальниками А.М.Вейна (ВЦВП, 1998) та багатофакторними таблицями Солов'йової А.Д. (ІММІ, 1981). Стан ВНС у студентів оцінювали за допомогою цілого комплексу неінвазивних методик, який включав визначення загального вегетативного тонусу (ЗВТ),

вегетативного тонусу (ВТ) у системі травлення, вегетативної реактивності (ВР) та вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД) [2].

Всі пацієнти отримували протиразкову терапію згідно з положенням Маастрихтського консенсусу 2-2000 [14]. З метою оцінки ефективності застосування адаптолу обстежені були розподілені на дві клінічно-однорідні групи. У першу (І) групу увійшов 51 пацієнт, у схему терапії яких був включений адаптол по 300 мг тричі на добу протягом 14 діб. Другу (ІІ) групу склали 50 обстежених, які отримували традиційну терапію.

Результати та їх обговорення

У клінічній картині ПВ пацієнтів обох груп переважав больовий синдром, який спостерігався у 41 (80,4%) та 39 (78%) обстежених І та ІІ груп, відповідно. Ознаки шлункової диспепсії, що проявлялись нудотою, блювотою, відрижкою, печією, відчуттям переповнення шлунку, зниженням апетиту, діагностовані у 29 (56,9%) та 31 (62%) обстежених І та ІІ груп, відповідно. Прояви кишкової диспепсії у вигляді метеоризму, гурчання у животі, чергування проносів та закрепів виявлені у 12 (23,5%) та 10 (20%) пацієнтів у групах, відповідно.

У студентів обох груп найпоширенішими скаргами, що харак-

теризували ВД, були наступні: головний біль (у 69,3% обстежених з ПВ); слабкість (у 60,4%); головокружіння (у 42,6%); порушення сну (у 36,6%); дратівливість, емоційна лабільність (у 45,5%); біль та неприємні почуття у ділянці серця, серцевиття (у 47,5%); оніміння пальців кистей та стоп (у 23,8%); підвищена пітливість (у 25,7%); зниження працездатності та швидка стомлюваність (у 51,5%). Вірогідної різниці між частотою виявлення суб'єктивних вегетативних проявів до лікування в групах обстежених не було ($p>0,05$) (табл.).

Слід вказати, що у 21,6% обстежених І групи та 20% пацієнтів ІІ групи вегетативні прояви виходили на головні позиції у клінічній картині ПВ, що робило її нетиповою, симулювало патологію інших органів і систем та на догоспітальному етапі викликало труднощі у своєчасній діагностиці.

При ретельному дослідження стану ВНС встановлено, що ЗВТ у 47,1% хворих та 52% хворих І та ІІ груп, відповідно, був зсунений у бік парасимпатикотонії. У 33,3% та 32% пацієнтів, відповідно в групах, встановлена перевага симпатичного тонусу, у решти — відмічена змішана спрямованість ЗВТ. Особливо вираженою тенденцією до парасимпатикотонії була у системі травлення ($p<0,05$). Так, ВТ був парасимпатичної спрямованості у 30 пацієнтів І групи (58,8%) та 30 пацієнтів ІІ групи (60%). При дослідження епігастрального рефлексу підвищена ВР виявлена в І групі у 47,1% пацієнтів, у ІІ групі — у 42% обстежених. Вказане може свідчити про високий початковий рівень, у якому знаходилась ВНС пацієнтів. Внаслідок цього на будь-які подразники система дає менш адекватну відповідь. Нормальна ВР зареєстрована у 18 (35,3%) та 20 (40%) пацієнтів у групах, відповідно. У решти обстежених мала місце знижена ВР. До того ж у пацієнтів обох груп переважав парасимпатикотонічний тип ВР ($p\leq0,05$). Під час проведення кліно-ортостатич-

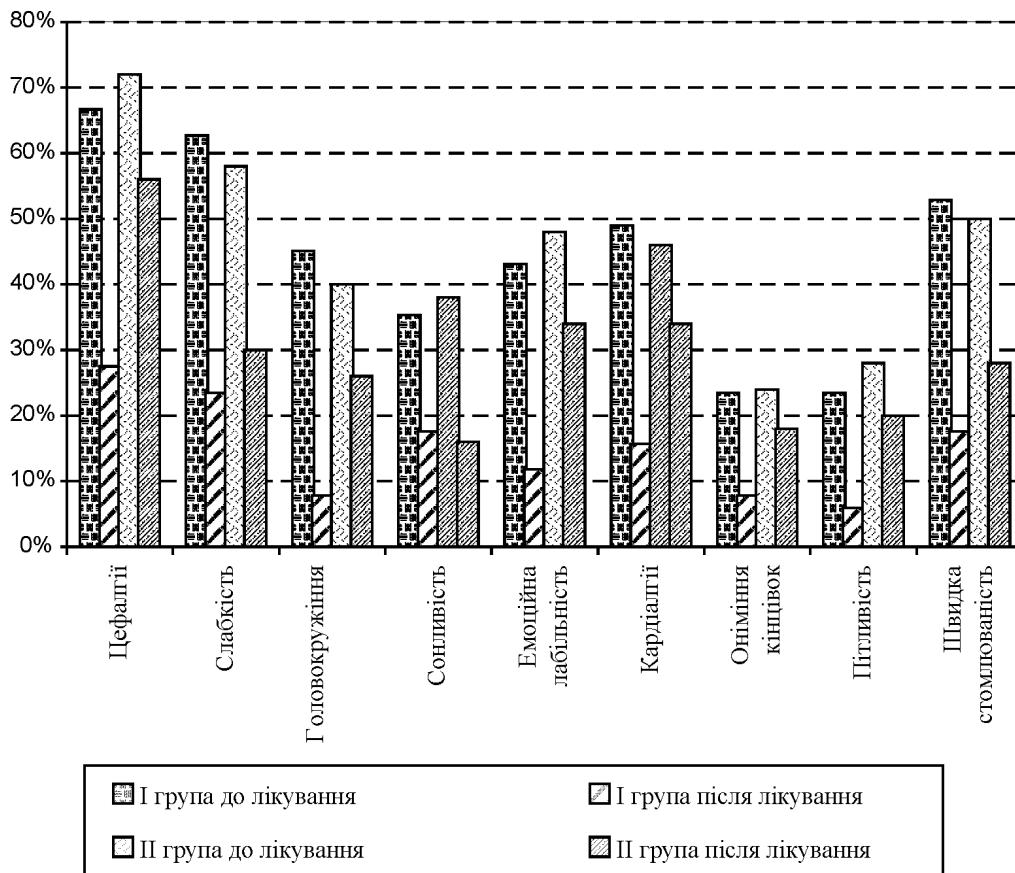


Рис. Частота вегетативних скарг у групах у динаміці лікування

ної проби достатнє ВЗД діагностовано у 15 (29,4%) та 14 (28%) обстежених; надлишкове (симпатикотонічне) встановлено у 14 (27,5%) та 15 (30%) обстежених, а недостатнє ВЗД, що вказує на перевагу тонусу парасимпатичної ВНС, виявлено у 22 (43,1%) та 21 (42%) обстежених у групах, відповідно. Тобто, напрямок вегетативних розладів у студентів з дуоденальною виразкою (підвищена ВР, недостатнє ВЗД, парасимпатична спрямованість ЗВТ та ВТ у системі травлення) чітко виявив домінування тонусу парасимпатичного відділу ВНС.

Після курсу лікування були отримані дані, що свідчили про позитивний вплив терапії із включенням адаптолу насамперед на суб'ективні вегетативні прояви у студентів з ПВ ДПК. Динаміка вегетативних скарг у процесі терапії в групах обстежених представлена на рис.

Під впливом терапії у обох обстежених груп відмічено зменшення всіх вегетативних скарг. У

пацієнтів II групи, що отримували традиційну противіразкову терапію, після лікування виявлено вірогідне зменшення частоти таких суб'ективних вегетативних проявів, як слабкість, сонливість, швидка стомлюваність ($p<0,05$). Цей факт можна розіznити як підтвердження величезної ролі ВНС у процесах виразкоутворення, свідченням чого було покращення при усуненні патологічних явищ у гастроуденальній зоні показників, які характеризують стан вегетативної ланки нервової системи. Однак зазначимо, що у пацієнтів I групи частота виявлення вегетативних проявів після лікування вірогідно відрізнялася від такої, отриманої в II групі ($p<0,05$). У обстежених, які приймали адаптол, частота емоційної лабільності, головокружіння, оніміння кінцівок, підвищеної пітливості, швидкої стомлюваності, кардіалгічного та цефалічного синдромів після лікування була значно нижче, ніж у пацієнтів, які лікувалися традиційно ($p<0,05$).

Вивчення впливу комплексної терапії із включенням адаптолу на вегетативні показники, що характеризують стан ВНС (ЗВТ, ВТ, ВР, ВЗД), встановило наступне: після курсу лікування спостерігалась позитивна тенденція до нормалізації ЗВТ та ВТ у системі травлення. Виявлення парасимпатичної спрямованості ВТ відбулося у 13 пацієнтів I групи (25,5%) та 22 пацієнтів II групи (44%), симпатичної спрямованості — у 14 пацієнтів I групи (27,5%) та 17 пацієнтів II групи (34%). Тобто, саме в I групі показники після лікування мали вірогідні відмінності від показників до лікування ($p\leq 0,05$). Зниження ВР та її наближення до нормальних значень після лікування встановлено в обох групах, особливо у пацієнтів, що додатково приймали адаптол, однак різниця між показниками в групах була невірогідною ($p>0,05$). На фоні терапії у пацієнтів I групи значно знизилася частота виявлення недостатнього ВЗД та відмічена чітка тенденція до фор-

мування його достатнього рівня, який був діагностований у 29,4% обстежених до лікування та у 47,1% пацієнтів після лікування ($p \leq 0,05$). Цей показник вірогідно ($p \leq 0,05$) відрізняється від такого у обстежених II групи (достатнє ВЗД після лікування діагностовано лише у 32% обстежених).

Зазначене свідчить про позитивну дію препаратору "Адаптол" не тільки на суб'єктивні вегетативні прояви, але і на основні вегетативні показники, що були початково зміненими у студентів з ПВ. Крім того, зареєстрована добра переносимість вказаного препарату, відсутність алергічних та

інших побічних ефектів, доступність та економічність лікування.

ВИСНОВКИ

1. У студентів з дуоденальною виразкою такий напрямок вегетативних розладів свідчить про дотримування тонусу парасимпатичного відділу ВНС, свідченням чого були підвищена ВР, недостатнє ВЗД, парасимпатична спрямованість ВТ, особливо у системі травлення.

2. Застосування адаптолу в комплексній терапії у студентів з ПВ ДПК прискорює регрес вегетативних проявів, покращує вегетативні показники та відновлює вегетативну рівновагу, збільшую-

чи тим самим ефективність лікування ПВ.

3. Відсутність побічних ефектів, добра переносимість, доступність та економічність лікування адаптолом дозволяють рекомендувати даний препарат для терапії ВД у студентів з ПВ ДПК.

4. Удосконалення заходів корекції дисбалансу вегетативної нервової системи, що спостерігається у пацієнтів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки, є перспективним, оскільки сприяє усуненню окремих патогенетичних причин виразкоутворення і оптимізації лікування та покращення якості життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурчинський С.Г. //Ліки. — 2005. — №1-2. — С. 1-4.
2. Вегетативные расстройства: Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 1998. — 745 с.
3. Джулай Г.С. //Клін. медицина. — 2000. — №6. — С. 28-31.
4. Казак С.С., Прокопенко И.Г., Виленский А.Б. и др. //Новости медицины и фармации. — 2006. — №1-2. — С. 3-4.
5. Коваленко В.Н., Насукай О.Г., Дмитриченко Е.В. //Ліки. — 2005. — №1-2. — С. 118-124.
6. Мебикар. Дневной транквилизатор широкого применения //В помощь практическому врачу. — Вип. 1. — М., 1990. — 45 с.
7. Пархоменко Л.К., Глебова Т.А., Балацкая З.Т. Психовегетативные расстройства у подростков с гастродуоденальной патологией //Зб.: "Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування". — Х.: ХМАПО, 2001. — С. 77-78.
8. Петров Е.Е. //Междунар. мед. журн. — 1998. — №2. — С. 29-32.
9. Радченко О.М., Жакун В.М. //Укр. мед. альманах. — 2003. — №1. — С. 99-101.
10. Філіпов Ю.О., Шмігель З.М. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльність гастроентерологічної служби //Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2003. — Вип. 34. — С. 3-12.
11. Швидкий О.В. //Медико-соц. проблемы семьи. — 2002. — Т. 7, №2. — С. 41-45.
12. Шкляр С.П. Клініко-епідеміологічні особливості, фактори ризику та прогнозування найважливіших хронічних неінфекційних захворювань серед студентів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.02. — Х.: ХДМУ, 1994. — 25 с.
13. Bercik P. Collins S. Current concepts of dyspepsia: the role of the nervous system //In Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical cure 2000. London. — 2000. — P. 411-420.
14. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report, September, Rome, 2000 //Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — 16 (2). — P. 167-180.
15. Danesh J., Collins R. //Lancet. — 1999. — Vol. 350. — P. 430-436.
16. Go M.F. //Gastroenterology. — 2004. — Vol. 113 (supp. 6). — P. 15-20.
17. Patel P. //Cur. Opin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 13 (supp. 1). — P. 52-55.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (057) 711-79-75.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 05.09.2006 р.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ

I.I.Єрмакович, В.А.Чернишов, Ю.В.Корж*

Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: статини; фібратори; якість життя; фармацеекономіка

Висвітлений вплив сучасної гіполіпідемічної терапії на якість життя хворих на коронарний атеросклероз з позиції доказової медицини з урахуванням впливу на цей показник побічних ефектів гіполіпідемічних препаратів. Із сучасних гіполіпідемічних препаратів увагу приділено найбільший поширенням класам — статинам і фібраторам. Представлені гіполіпідемічні властивості цих препаратів, їхні механізми дії, динаміка окремих показників ліпідного обміну під впливом лікування. На підставі результатів тривалих багатоцентрових досліджень обговорюється вплив гіполіпідемічної терапії на прогноз життя хворих. Наведені дані про вплив гіполіпідемічних засобів на чутливість периферичних тканин до інсулулу та їх ефективність у первинній і вторинній профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет II типу. Певне місце в огляді відведено плейотропним ефектам статинів і фібраторів, їх ролі в покращенні якості життя хворих. Також висвітлені найбільш важливі побічні ефекти гіполіпідемічної терапії, які можуть знижувати якість життя пацієнтів. Продемонстровані фармацеекономічні переваги ефективності гіполіпідемічних засобів порівняно з іншими втручаннями при лікуванні атеросклерозу та його ускладнень. Розглянуте питання оптимальності вибору гіполіпідемічних засобів з точки зору фармацеекономіки.

На теперішній час порушення ліпідного обміну вважаються визначним фактором ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), а підвищення вмісту холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів низької щільноти (ЛПНЩ) є однією із основних причин розвитку атеросклеротичного ураження та ІХС [16]. Доведено існування тісного взаємозв'язку між середньою концентрацією загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові і смертністю від коронарної недостатності [13].

Як свідчать статистичні дані, більш ніж у 15% населення України виявляють хронічні форми ІХС [15], а хвороби системи кронообігу становлять 62% у структурі загальної смертності [21]. Отже, надзвичайно актуальним є засто-

сування гіполіпідемічних засобів у популяції населення України, де у віці від 40 до 60 років рівень ЗХС перевищує норму у 48,5% чоловіків і 56,3% жінок [12].

Медикаментозне лікування дисліпопротеїдемії (ДЛП) передбачає використання чотирьох груп препаратів [33]: секвестрантів жовчних кислот (холестирамін, колестітопол), нікотинової кислоти (ніацин, ендурацин), фібраторів (гемофіброзил, безафібрат, фенофібрат, ципрофібрат), інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглютарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази-статинів (ловастатин, симвастатин, флувастиatin, правастатин, аторвастиatin і новий препарат “Розувастатин”, який найбільш активно блокує ГМГ-КоА редуктазу) [23].

Інгібітори ГМГ-КоА редуктази (статини) та похідні фіброевої кис-

лоти (фібратори) вважаються в усьому світі препаратами вибору в терапії атеросклерозу як за частотою і тривалістю використання, так і за ефективністю [34].

Статини відповідають вимогам до сучасних гіполіпідемічних препаратів: крім позитивного впливу на рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і холестерину ліпопротеїдів високої щільноти (ХС ЛПВЩ) вони здатні знижувати вміст плазмових тригліциридів (ТГ). Статини належать до найбільш активних гіпохолестеринемічних засобів [10]. Основний механізм дії цих препаратів полягає у блокуванні активності ГМГ-КоА редуктази, що приводить до зменшення утворення ХС у клітинах печінки і супроводжується збільшенням кількості рецепторів до ЛПНЩ на поверхні печінкових клітин, внаслідок чого відбувається підвищена вибирання із крові частинок ЛПНЩ, а поряд з цим зниження ХС ЛПНЩ [17]. На тлі терапії статинами спостерігається зниження ХС ЛПНЩ в середньому на

I.I.Єрмакович— доктор мед. наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу популяційних досліджень Інституту терапії ім. Л.Т.Малої АМН України (м. Харків)

Ю.В.Корж— аспірант кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Випадки виникнення злоякісних новоутворень на тлі тривалої терапії статинами (у порівнянні з плацебо) [1]

Наслідки	Різниця між статинами і плацебо (%)	95% конфіденціальний інтервал
Всі випадки нефатального раку	0	від -0,8 до 0,8
Всі випадки фатального раку	-0,1	від -0,7 до 0,4
Всі випадки раку	-0,1	від -1 до 0,7
Всі фатальні випадки	-1,5	від -2,8 до 0,2

25-40%, помірне підвищення ХС ЛПВЩ на 5-15% і зниження рівня ТГ — на 10-40%. Ефекти статинів є дозозалежними [18].

Крім гіпохолестеринемічного статини володіють додатковими, так званими плейотропними ефектами [29], котрі полягають у впливі на функцію ендотелію, у протизапальній, імунодепресивній, антиромботичній дії, гальмуванні проліферації гладком'язових клітин, оксидантного стресу, у впливі на апоптоз. Відомий також антиішемічний ефект цих препаратів [52], повідомляється і про можливі ефекти статинів у профілактиці пароксизмів миготливої аритмії [25]. Здатність окремих статинів (ловастатину і симвастатину) знижувати насичення жовчі холестерином дозволяє використовувати їх для розчинення холестеринових каменів [38].

У теперішній час найбільш огрунтованим вважається застосування статинів [2, 3, 7], для яких доведено сприятливий вплив на прогноз (зниження серцево-судинної смертності на 30-40%). Як свідчать результати досліджень (AECAP, TexCAPS, WOSCOPS, 4S, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT), застосування статинів призводить до зниження коронарної смертності на 25-40%, до зменшення ризику розвитку ішемічних проявів на 26-30%. Призначення хворим на IХС правастатину (CARE, 1996) і симвастатину (HPS, 2001) супроводжувалось зменшенням загальної і серцево-судинної смертності як у пацієнтів з підвищеним, так і з нормальним або дещо зниженим рівнем ХС.

Встановлено, що статини крім гіполіпідемічних ефектів здатні по-

крашувати чутливість периферичних тканин до інсулулу, що робить їх препаратами вибору в лікуванні ДЛП при цукровому діабеті (ЦД) [26]. У дослідженні WOSCOPS застосування правастатину приводило до зменшення частоти нових випадків ЦД на 30% [51]. Здатність покращувати чутливість периферичних тканин до інсулулу притаманна для аторвастатину [4] і розувастатину [28]. Позитивний вплив статинів на зниження смертності і ризик ускладнень від IХС у пацієнтів з ЦД доведено в дослідженнях 4S (1994), CARE (1996), (HPS, 2001), а ефективність первинної профілактики серцево-судинних змін у хворих на ЦД II типу — в дослідженні CARDS (2004) [19].

Є дані про зменшення на тлі терапії статинами ризику розвитку хвороби Альцгеймера і судинної деменції [32]. Застосування статинів вдвічі зменшує ризик остеопорозу і частоту переломів кісток, особливо у пацієнтів похилого віку [29].

Крім сприятливого впливу на якість життя, статини не позбавлені побічних ефектів, які можуть знижувати останню. Найбільш важливими побічними реакціями при лікуванні статинами вважаються гепатотоксичність і міопатії. Перша у вигляді трикратного підвищення печінкових трансаміназ реєструється менше ніж у 2% випадків і спостерігається упродовж перших 4-12 місяців лікування, що потребує відповідного лабораторного контролю [43]. Друга у вигляді міозиту/рабдоміолізу при монотерапії статинами реєструється приблизно в 0,1% випадків. Клінічними

проявами рабдоміолізу (розпаду поперечносмугастої м'язової тканини) є підвищення рівня креатинфосфокінази в 10 разів, м'язовий біль, слабкість, міоглобінємія, розвиток гострої ниркової недостатності [40]. У серпні 2001 р. фармацевтична компанія “Bayer” прийняла рішення припинити розповсюдження і продаж препарату “Церивастатин” (“Ліпобай”) в усіх країнах світу після реєстрації значної кількості випадків виникнення міопатій і рабдоміолізу. Відомо про 31 випадок смерті від рабдоміолізу хворих, які отримували ліпобай, причому в половині випадків пацієнти вживали ліпобай в комбінації з фібратором гемфіброзилом [31]. Імовірність міотоксичності статинів зростає при супутньому призначенні наступних лікарських засобів: циклоспорину, гемфіброзилу, нікотинової кислоти, еритроміцину, антибіотиків макролідів, імунодепресантів. Ниркова недостатність підвищує міотоксичність статинів [15].

У низці досліджень відмічене статистично вірогідне зростання частоти ракових захворювань, зокрема, раку легенів у підгрупах хворих, які отримували статини. В одному з останніх досліджень PROSPER застосування правастатину у хворих похилого віку асоціювалося з вірогідним (на 25%) зростанням випадків захворювання на рак легенів [47].

Поряд з тим спеціальний аналіз ситуації з можливою онкогенною дією статинів показав, що такі окремі дослідження, як PROSPER — це лише “гра випадку”. Мета — аналіз серйозних досліджень статинів у понад 30 тисячах випадків спостереження середньою тривалістю більше 4 років, який однозначно показав (табл. 1), що в теперішній час немає жодних підстав для хвилювання: незаперечних даних про те, що статини спричиняють злоякісні новоутворення, не існує [1].

При зниженні рівня ХС за допомогою дієти або гіполіпідемічних препаратів виникає питання про те, чи є небезпечним суттєве зниження ХС у крові? Існують численні епідеміологічні досліджен-

Таблиця 2

**Вартість та економічні показники терапії статинами
порівняно з іншими медичними витратами [1]**

Вартість / рік життя	Euro
Симвастатин (27,4 мг, 4S study)	419
Правастатин (WOSCOPS, CARE, LIPID)	765
Фатальний інфаркт міокарда	1505
Нефатальний інфаркт міокарда	5894
Балонна ангіопластика	6558
Аортокоронарне шунтування	11165
Нефатальний інсульт	13986

ня, в яких рівні ХС співставлялися зі смертністю з різних причин. У низці досліджень спостерігався зв'язок низького рівня ХС з підвищеною смертністю від раку, ризиком насильницької смерті та психічними розладами. Було з'ясовано, що цей зв'язок не носить причинно-наслідкового характеру, а скоріше обумовлений впливом інших факторів (паління, споживання алкоголю та ін.), поширеність і вираженість яких набагато вище у осіб, які потрапляють при статистичній обробці в нижній відрізок розподілення рівня ХС, або тим, що низький рівень ХС є наслідком певної патології [8]. Так, у людей з низьким рівнем ХС є багато інших захворювань (цироз печінки, алкоголь, онкологічні захворювання), і, очевидно, низький рівень ХС у цих осіб обумовлений патологією, яка виникла до початку дослідження. При тривалому ж спостереженні через 5 років виявляється лише пряма залежність між рівнем ЗХС і смертністю. Очевидно, що до цього часу пацієнти з тяжким придбанім захворюванням ще до дослідження вмиралі. Звідси випливає, що низький рівень ХС не є причиною захворювань, які привели до ранньої смерті хворих, а їх наслідком [20]. Цей висновок підкріплюється також даними про насичення клітин різних органів і тканин холестерином при його вмісті у крові набагато меншого “низького рівня”. Більше того, вміст ХС у клітинних мембраних є стабільним і не залежить від його рівня у крові, а в головному

мозку швидкість оновлення ХС є надзвичайно сповільненою [8].

Отже, у вигляді статинів лікарі отримували ефективний і безпечний засіб для стаціонарного та амбулаторного застосування, який увійшов до фармакопейних списків обов'язкових препаратів багатьох країн світу, а самі статини стали одними із найбільш популярних і призначуваних лікарських засобів.

Відображенням такого відношення до статинів, свідоцтвом розуміння важливості їх більш широкого використання стало феноменально швидке зростання їх застосування в клінічній практиці. Так, за даними досліджень EUROASPIRE I і II, які проводилися у 1996 і 2001 роках, усього за 5 років середня частота призначення статинів в Європі зросла в 5 разів — з 10,5% до 55,3% відповідно [36]. Причому статини продемонстрували рекордно великий приріст щорічних призначень.

Порівняльний фармакоекономічний аналіз лікування симвастатином і аторвастатином у 1999 р. був проведений в роботі X.Badio et al. [27]. Робота проводилася в 10 країнах Європи упродовж одного року з дотриманням усіх правил світового стандарту (двійний сліпий метод, рандомізація та ін.). Загальна вартість лікування за перші 16 тижнів у групі хворих, які лікувались аторвастатином, була на 33% вище, ніж у групі, де хворі отримували симвастатин. Після підвищення дозування статинів до 20 мг/добу загальна вартість річного лікування

у групі симвастатину виявилася суттєво нижчою, ніж у групі аторвастатину: 429 євро проти 538 євро на хвого відповідно. За своєю економічністю терапія статинами має очевидні переваги перед витратами на лікування серцево-судинних явищ або хірургічні втручання (табл. 2).

На сьогодні доведено, що підвищений рівень ТГ має зв'язок з розвитком і прогресуванням атеросклерозу. Це обумовлено сповільненням катаболізму ТГ-насичених частинок ліпопротеїдів, підвищеним накопиченням в них ефірів ХС, збільшенням шансів цих частинок на фагоцитоз макрофагами, тісним метаболічним зв'язком між гіпертригліцидемією (ГТГ) і низьким рівнем ХС ЛПВЩ [14].

Підвищення рівня тригліциридів на 1,0 ммоль/л призводить до збільшення відносного серцево-судинного ризику на 30% у чоловіків і на 80% у жінок. Похідні фіброліпопротеїди (фібрати) вважаються особливо ефективними в зменшенні рівня ТГ і у збільшенні вмісту ХС ЛПВЩ, але ж вони в менший мірі, ніж статини знижують рівень ХС ЛПНЩ [49].

Встановлено, що препарати цієї групи реалізують свою дію через PPAR-рецептори (receptor activated proliferator — активовані рецептори проліфератора пероксисом), які беруть участь у перепрограмуванні експресії генів, залучених у процесі ліпідного та вуглеводного обмінів [6, 12]. Через структуру PPAR фібрати діють не менше, ніж на 4 основні гени, що контролюють ліпідний обмін, а саме на гени аполіпопротеїдів (Апо) А-I, А-II, С-III і ген ліпопротеїдліпази (ЛПЛ). Це призводить до підвищення вмісту Апо А-I у складі ЛПВЩ, синтезу ЛПЛ, а також ферментів, які беруть участь у β-окисненні ТГ і жирних кислот, до зменшення продукції печінкою Апо С-III, який входить до складу ліпопротеїдів, насищених ТГ (ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і проміжної щільності). Під впливом фібратів нормалізується катаболізм та внутрішньосудинне ремоделювання ЛПДНЩ з їх пере-

важним перетворенням на рецептор-активні ЛПНІЩ і зменшенням найбільш атерогеної субстанції ЛПНІЩ — малих за розміром щільних частинок [22]. Важливий механізм дії фібратів — вплив на рівень післяхарчових ліпідів; в основі цього механізму лежать зменшення концентрації Апо С-ІІІ та активація ЛПЛ [50]. В літературі є повідомлення про те, що безафібрат, етофібрат і фенофібрат зменшують інсулуїно-резистентність шляхом впливу на активність Δ-5-десатурази і збільшення кількості частки ненасичених жирних кислот у скелетних м'язах [5, 48].

Показаннями до призначення фібратів є [37]:

1. Дуже високі рівні ТГ (більш ніж 4,5 ммоль/л).
2. Рівень ТГ 2,3-5,6 ммоль/л (при цільовому значенні ХС ЛПНІЩ) для зниження концентрації нез-ЛПВЩ ХС, зокрема ХС ЛПДНІЩ.
3. Ізольвана гіпоальфаолестеринемія (знижений рівень ХС ЛПВЩ) у хворих на ІХС або з її еквівалентами.

Терапія фібратами дозволяє знибити рівень ТГ на 20-50%, що супроводжується підвищеннем ЛПВЩ на 5-20%, спостерігається зниження ЛПНІЩ на 10-20% [11, 18].

Серед ліпідних ефектів фібратів слід відзначити покращення функції судинного ендотелю, зниження рівнів фібриногену та сечової кислоти, зниження секреції інгібітора активатора плазміногену, посилення синтезу активатора плазміногену, протизапальний ефект.

Відповідно до Європейського Консенсусу по використанню фібратів при лікуванні ДЛП і ІХС ці засоби виступають препаратаами вибору в лікуванні ГТГ та змішаної ДЛП [12].

Клофібрат і гемфіброзил у первинній профілактиці атеросклерозу продемонстрували здатність вірогідно зменшувати частоту випадків інфаркту міокарда на 20 і 35% відповідно (Кооперативне дослідження ВООЗ і Хельсінське дослідження) [24].

Декілька контрольних клінічних досліджень з використанням

фібратів було присвячено вторинній профілактиці атеросклерозу. З ранніх робіт слід згадати Стокгольмське дослідження, в якому застосувалася комбінація клофібрату з нікотиновою кислотою, що супроводжувалось вірогідним зниженням кількості фатальних інфарктів міокарда на 28% [49]. У дослідженні BECAIT з ангіографічним контролем призначення безафібрату приводило до сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу за рахунок стенозів середнього ступеня (20-50%), чим пояснювалась низька частота коронарних порушень на тлі терапії безафібратором [35]. У дослідженні LOCAT серед пацієнтів з аортокоронарним шунтуванням в анамнезі, яким призначився гемфіброзил, не встановлено вірогідного зменшення частоти коронарних порушень через 32 місяці лікування [39]. У дослідженні VA-HIT із застосуванням гемфіброзилу відносний ризик серйозних серцево-судинних порушень знижувався в цілому на 22% ($p=0,006$). У цьому дослідженні знайдено невірогідне зниження загальної смертності на 11% [46]. У дослідженні ВІР застосування безафібратору привело до вірогідного зниження ризику серцево-судинних порушень на 40%. В цьому дослідженні знайдено причинно-наслідковий зв'язок між загальною смертністю та підвищеними рівнями фібриногену і ТГ [30].

Фібрати не настільки добре і переконливо зарекомендували себе, як статини при лікуванні пацієнтів без діабету, але ж їх здатність підвищувати активність ЛПЛ, знижувати рівень ТГ, підвищувати концентрації ХС ЛПВЩ, посилювати дію гіпоглікемічних препаратів, а також самостійно покращувати чутливість тканин до інсулуїну робить їх цінними в лікуванні діабетичної ДЛП [9]. У дослідженні HHS терапія гемфіброзилом знижувала ризик виникнення ускладнень ІХС у пацієнтів з ЦД на 68%, а в дослідженні VA-HIT — на 24% [41]. У дослідженні DAIS спостерігалося сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу (за середнім

мінімальним просвітом судин) під впливом терапії фенофібратором у хворих на ЦД II типу на 40% [5].

Отже, узагальнюючи дані клінічних досліджень з використанням фібратів, необхідно зазначити, що на теперішній час існує мало даних про зниження серцево-судинної смертності на тлі терапії фібраторами і немає достовірних даних про те, що ці препарати знижують загальну смертність.

Клінічні дослідження із застосуванням гемфіброзилу, безафібратору і фенофібратору свідчать про безпечність тривалого (3-6 років) застосування цих препаратів та здатність дериватів фіброєвої кислоти при певних порушеннях ліпідного обміну чинити сприятливий клінічний вплив (вірогідно знижувати ризик коронарних порушень). Виражений ефект фібраторів по відношенню до зниження вмісту ТГ робить їх препаратами вибору у хворих з дуже високими вихідними рівнями ТГ, котрим загрожує розвиток панкреатиту і панкреонекрозу, але ці стани не асоціюються з підвищеним ризиком ІХС. Привабливий механізм дії фібраторів на молекулярному рівні поки що не знайшов клінічного втілення у зниженні загальної смертності у вже завершених дослідженнях із застосуванням цих гіполіпідемічних агентів (зниження загальної смертності в дослідженні VA-HIT на 11% не досягло статистичної значимості) [5].

Серед побічних ефектів фібраторів, які можуть погіршувати якість життя, найчастіше спостерігаються гастроінтестинальні симптоми у 5% хворих, які отримують фібратори (диспепсія з нудотою, біль у шлунку, підвищений ризик холелітіазу). Підвищення літогенності жовчі при застосуванні клофібратору і пов'язане з цим підвищення смертності від жовчно-кам'яної хвороби в Кооперативному дослідження ВООЗ з первинної профілактики атеросклерозу виявилося, можливо, основним фактором підвищення загальної смертності і суттєво знижило популярність клофібратору як гіполіпіде-

мічного засобу [24]. Останнім часом він майже не застосовується у клінічній практиці.

При призначенні фібратів можуть спостерігатися також шкірні симптоми (висип, сверблячка). Рідше реєструються скарги на запаморочення голови, головний біль, загальну слабкість [5].

Порушення функції печінки і міопатія не характерні для монотерапії фібратами, але ризик їх розвитку підвищується у випадку комбінації з іншими препаратами, особливо статинами. Фібрати посилюють дію варфарину [15].

З точки зору категорії “вартість-ефективність” фібрати до середини 90-х років вважались найбільш оптимальними засобами, які поступалися лише нікоти-

новій кислоті [45]. Ретроспективний аналіз контролюємих досліджень з використанням статинів дозволив зробити висновок, що застосування цих препаратів є економічно вигідним у первинній і вторинній профілактиці атеросклерозу [42]. Результати фармакоекономічного аналізу 7 клінічних досліджень фібратів, які проводились з 1971 р., свідчать про відсутність однозначних доказів того, що фібрати покращують виживаємість хворих, більше того, ці препарати можуть підвищувати ризик смерті від некоронарних причин [24]. Дієта і лікування фібратами не покращують виживаємості; витрати системи охорони здоров’я за категорією “вартість-ефективність” при цих втручаннях не скорочуються [44]. Аль-

тернативою в цих ситуаціях є статини, котрі перевершують фібрати як з клінічної, так і з економічної точки зору.

ВИСНОВКИ

1. Використання сучасних гіполіпідемічних препаратів (статинів і фібратів) дозволяє ефективно корегувати порушення ліпідного обміну, зменшувати ліпідне навантаження на судини, сповільнювати прогресування коронарного атеросклерозу, зменшувати частоту ускладнень і смертності при ІХС.

2. За фармакоекономічною ефективністю провідні позиції в гіполіпідемічній терапії займають статини, які продемонстрували переваги в первинній і вторинній профілактиці атеросклерозу порівняно з фібратами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. //Сердце. — 2004. — Т. 3, №3. — С. 146-149.
2. Амосова Е.Н. //Укр. кардіол. журн. — 2002. — №1. — С. 97-103.
3. Амосова Е.Н. //Укр. кардіол. журн. — 2002. — №6. — С. 13-18.
4. Бубнова М.Г. //Кардиология. — 2004. — №8. — С. 96-104.
5. Доборджганидзе Л.М. //Кардиология. — 2004. — №3. — С. 87-93.
6. Доборджганидзе Л.М., Грацианский Н.А. //Кардиология. — 2004. — №2. — С. 96-103.
7. Зимин Ю.В. //Кардиология. — 2003. — №4. — С. 74-83.
8. Климов А.Н. //Кардиология. — 1997. — №93. — С. 4-9.
9. Козлов С.Г., Лякишев А.А. //Кардиология. — 1999. — №8. — С. 59-67.
10. Кухарчук В.В. //Междунар. мед. журн. — 1998. — №4. — С. 12-15.
11. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. — С.Пб.: Наука, 2000. — 119 с.
12. Лутай М.И. //Укр. кардіол. журн. — 1999. — №1. — С. 81-84.
13. Лутай М.И. //Нова медицина. — 2003. — №4 (9). — С. 16-21.
14. Лутай М.И. //Укр. кардіол. журн. — 2004. — №1. — С. 22-33.
15. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. //Укр. кардіол. журн. — 2004. — №3. — С. 9-20.
16. Лутай М.И., Мітченко О.І., Смирнова І.П. //Нова медицина. — 2003. — №4 (9). — С. 50-59.
17. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Никулин Ю.А. //Междунар. мед. журн. — 1999. — №1. — С. 20-24.
18. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Бином, 2002. — С. 551-619.
19. Митченко Е.И. //Здоров’я України. — 2006. — №1-2 (134-135). — С. 28.
20. Сидоренко Б.А., Грацианский Н.А. //Кардиология. — 1996. — №6. — С. 97-104.
21. Смирнова І.П. //Нова медицина. — 2003. — №4 (9). — С. 22-25.
22. Соколов Е.И., Перова Н.В., Щукина Г.Н. //Кардиология. — 2005. — №10. — С. 91-96.
23. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. //Тер. архів. — 2003. — №2. — С. 81-84.
24. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. //Кардиология. — 2001. — №7. — С. 60-66.
25. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Востров В.М. //Кардиология. — 2005. — №7. — С. 87-91.

26. American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes (Position Statement) //Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24 (Suppl I). — P. S58-S61.
27. Badio X., Russo P., Attanasio E. //Clin. Therap. — 1999. — Vol. 21. — P. 1788-1796.
28. Ballantyne C.M., Stein E.A., Paoletti R.P. //Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 91. — P. 25C-28C.
29. Bellosta S., Ferri N., Bernini F. et al. //Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 164-176.
30. BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study //Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 21-27.
31. Bruno-Joyce J., Dugas J.M., MacCausland O.E. //Ann. Pharmacother. — 2001. — Vol. 35. — P. 1016-1019.
32. Callahan A. //Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88 (Suppl. J.). — P. 33J-37J.
33. Cotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders. — Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. — 238 p.
34. Cotto A.M., Assman G., Carmena R. et al. The ILIB Lipid Handbooks for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. Second Edition. — New York, 2000. — 248 p.
35. Ericsson C.G. //Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19 (Suppl. H.). — P. H37-H41.
36. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries //Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 995-1001.
37. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) //JAMA. — 2001. — Vol. 285, №19. — P. 2486-2497.
38. Farnier M., Davignon J. //Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. 3J-10J.
39. Frick M.H., Syvanne M., Nieminen M.S. et al. //Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2137-2143.
40. Gemici G., Toprak A., Oktay A. //Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110. — P. 742.
41. Haffner S.M. //Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83. — P. 17F-21F.
42. Jacobson T.A. //Curr. Opin. Lipidol. — 1997. — Vol. 8. — P. 369-374.
43. Kreisberg R.A. Art and science of statin use. — Clin. Rev. Spring, 2000. — P. 47-51.
44. Montagne O., Vedel I., Durand-Zaleski I. //Clin.Ther. — 1999. — Vol. 21. — P. 2027-2037.
45. Reckless J.P.D. //Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69 (Suppl. 1). — P. S30-S33.
46. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. //N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 410-418.
47. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. //Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1623-1630.
48. Tenenbaum A., Montrø M., Fisman E.Z. et al. //Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 2032-2038.
49. Watts G.F., Dimitt S.B. //Curr. Opin. Lipidol. — 1999. — Vol. 10. — P. 561-574.
50. Weintraub M.S., Charach G., Grosskopf I. //Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 141 (Suppl. S.). — P. S71-S75.
51. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin on plasma lipids and clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) //Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1440-1445.
52. Yokoyama I., Monomura S., Otake T. et al. //Circulation. — 1999. — Vol. 100, №2. — P. 117-122.

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

Надійшла до редакції 26.06.2006 р.

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

СЕГМЕНТУВАННЯ СПОЖИВАЧІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НООТРОПНОЇ ДІЇ

З.М.Мнушко, Є.О.Кондакова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: сегментування ринку; поведінка споживачів; ноотропні препарати; цереброваскулярна патологія

В умовах посилення конкурентної боротьби, переважання пропозиції над попитом і зниження купівельної спроможності значної частини населення України проблеми сегментації ринку є ключовими при організації маркетингової роботи вітчизняних фармацевтичних підприємств. У роботі проведена сегментація споживачів лікарських засобів ноотропної дії. Виявлений основний сегмент споживачів досліджуваних препаратів. Вивчені загальні споживацькі переваги, а також ринкова поведінка різноманітних груп споживачів. Визначені відношення респондентів до препаратів ноотропної дії та основні критерії вибору досліджуваних лікарських засобів. Дані, одержані в ході дослідження, можуть бути використані фармацевтичними підприємствами з метою обґрунтування необхідної маркетингової стратегії для ухвалення рішень з розробки лікарських препаратів, їх виробництва та просування на ринок диференційовано за виділеними сегментами ринку.

Розвиток сучасного фармацевтичного ринку в умовах економічної нестабільності та посилення конкурентної боротьби є об'єктивним стимулом для кожного підприємства, у тому числі і фармацевтичного, для переходу від стратегії масового маркетингу до маркетингу концентрованого. Це досягається завдяки більш глибокому вивченням потреб, ринкової поведінки різноманітних груп споживачів, виділенню ринкових сегментів з подальшою розробкою для них спеціального комплексу маркетингу.

Сегментація ринку є важливим елементом у маркетинговій стратегії фармацевтичного підприємства і виступає як один з головних методів конкурентної боротьби. Вона полягає в розділенні ринку на відносно чіткі групи споживачів — ринкові сег-

менти, кожен з яких має високу однорідність ринкової поведінки і може бути орієнтований на певні продукти, відповідно чому вимагати різних маркетингових зусиль [2, 3, 11].

Споживачі лікарських засобів неоднорідні і розрізняються своїми потребами, запитами, рівнем доходів тощо, що враховується у стратегії сегментації ринку лікарських препаратів. З'ясування основних мотивів придбання споживачами ліків допомагає спеціалістам приймати ефективні управлінські рішення, розробляти моделі поведінки споживачів, а також дає можливість розробляти стратегію позиціонування та орієнтувати інструменти маркетингової діяльності на вимоги конкретних ринкових сегментів [2, 4, 6, 9, 10].

Сегментація ринку — це систематизований процес. Він повинен

бути цілеспрямованим, послідовним, детально спланованим та постійно відновлятися. Її методика передбачає визначення підходів та використання певних моделей і методів. Однак вибір відповідних моделі та методу — складне завдання, яке кожне підприємство повинне вирішувати самостійно, спираючись на свої цілі і можливості [4, 9].

Сьогодні в Україні спостерігається тенденція до зростання темпів старіння населення і негативних показників його відтворення, пропорційно чому неухильно росте поширеність цереброваскулярної патології (ЦВП), що є однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем. Окрім цього, необхідно враховувати негативний вплив різних соціально-психологічних і екологічних чинників, які збільшують частоту виникнення і поширеності ЦВП. За останні 10 років поширеність цереброваскулярних захворювань зросла в 1,8 рази. Приблизно бі-

З.М.Мнушко — доктор фарм. наук, професор, завідувачка кафедри менеджменту та маркетингу у фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

Соціально-демографічна характеристика споживачів лікарських засобів ноотропної дії

Показники		Споживачі	
		абс.	%
Стать	чоловіки жінки	263 437	37,6 62,4
Вік	до 16 років	28	4,0
	від 16 до 24 років	59	8,5
	від 25 до 34 років	118	16,8
	від 35 до 44 років	114	16,3
	від 45 до 54 років	147	21,0
	після 54 років	234	33,4
Місце проживання	місто село	662 38	94,6 5,4
Освіта	середня	126	18,0
	середньо-спеціальна	215	30,7
	вища неповна	134	19,1
	вища	225	32,2
Соціальний статус	учень, студент	63	9,0
	робітник	123	17,6
	службовець	160	22,8
	підприємець	71	10,1
	пенсіонер	232	33,2
	bezrobітний	51	7,3
Rівень доходів	низький (менше 300 грн) середній (від 301 до 700 грн) високий (більше 701 грн)	465 192 43	66,4 27,4 6,2

ля 9% осіб старше 65 років мають легку або помірну ЦВП, біля 5% — важку. Дуже значними є витрати суспільства на допомогу цим хворим [1, 7, 8, 12].

Одним із важливих напрямів профілактики і лікування ЦВП є використання препаратів ноотропної дії. Сьогодні на фармацевтичному ринку України ноотропні засоби представлені достатньо широко, причому кількість їх щорічно росте, а відповідно збільшується і об'єми їх споживання. Підвищений інтерес споживачів до цієї групи препаратів обумовлений наступним:

- прагненням усунути такі розповсюджені симптоми, як підвищена стомлюваність, погіршення пам'яті, зниження працездатності та ін.;
- бажанням попередити появу або розвиток цереброваскулярної патології;
- появою нових більш зручних дозувань ноотропних препаратів, активною рекламию їх у ЗМІ тощо.

Дослідження поведінки споживачів лікарських препаратів різ-

них фармакотерапевтичних груп відображені в роботах таких авторів як Б.П.Громовик, З.М.Мнушко, Л.П.Дорохова, І.А.Грекова, Т.О.Хижняк та ін. [5, 6]. Проте комплексні роботи з вивчення поведінки споживачів лікарських засобів ноотропної дії не проводилися, що визначає актуальність досліджень даної групи препаратів.

У зв'язку з цим метою наших досліджень стало вивчення структури споживання і виявлення сегменту споживачів лікарських засобів ноотропної дії, а також визначення критеріїв вибору і конкурентних позицій окремих ноотропних препаратів для лікування цереброваскулярних захворювань.

Матеріали та методи

В основу дослідження було покладено анкетне опитування, яке проводили з січня по травень 2006 р. за спеціально розробленою анкетою. Проведене анкетування цільової аудиторії споживачів, які приймають препарати досліджуваної групи. В опитуванні взяли участь споживачі лікарських засобів ноотропної дії чоловічої та жіночої

статі віком від 18 до 60 років (700 респондентів). При обробці отриманих результатів використовували економіко-статистичні методи аналізу.

Результати та їх обговорення

За наслідками опитування виявлений сегмент споживачів досліджуваних препаратів. Як основні ознаки сегментації респондентів були використані наступні соціально-демографічні характеристики: стать, вік, місце проживання, соціальний статус, рівень освіти і доходів (табл.).

На підставі даних, представлених у табл., портрет сучасних споживачів ноотропних препаратів можна представити таким чином: представники міського населення (94,6%), жіночої статі (62,4%), у віці від 45 років і старше (54,4%), малозабезпеченні (66,4%), пенсіонери (33,2%) або службовці (22,8%), мають достатньо високий рівень освіти, тобто вищу або неповну вищу освіту (67,2%). Те, що в цілому за вибіркою значну більшість респондентів представляє міське населення, пов'язане, перш за все, з тим, що опитування проводилося в міських аптеках. У числі респондентів дещо переважають жінки, недивлячись на те, що представники чоловічої статі за статистикою більше склонні до судинних захворювань мозку. Інші показники багато в чому обумовлює соціально-демографічна ситуація у країні (зокрема, низьке соціально-економічне становище осіб літнього віку, частка яких в Україні згідно з прогнозами демографів до 2025 р. перевищить 30%) [1, 7]. Ці чинники з урахуванням глобальних тенденцій до старіння населення і підвищення рівня ЦВП, вимагають заходів соціального захисту таких категорій споживачів лікарських засобів.

Проведені дослідження також показали, що для 64,6% споживачів основною причиною придбання лікарських засобів ноотропної дії є конкретне захворювання з наявністю встановленого діагнозу (рис. 1). Серед вагомих чинників, які спричиняють пору-

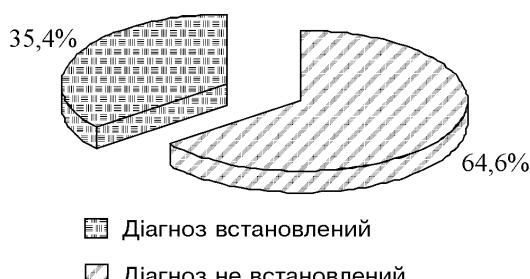


Рис. 1. Розподіл респондентів по наявності встановленого лікарем діагнозу

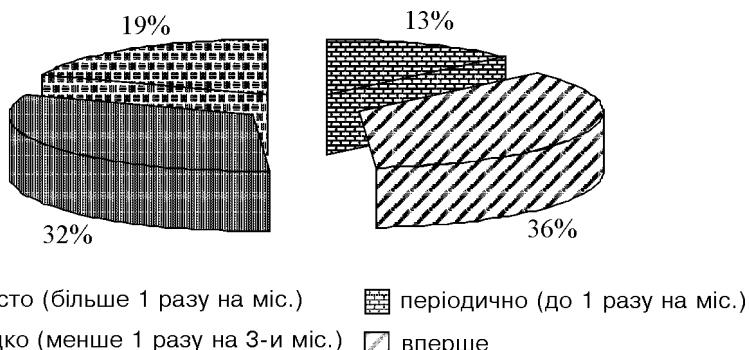


Рис. 2. Частота придбання ноотропних засобів

шення мозкового кровообігу, були відзначенні: підвищений артеріальний тиск (30,4%), вегетосудинна дистонія (23,8%), атеросклероз (12,7%), шийний остеохондроз (21,8%), мігрень (6%) і травми голови (4,3%).

Близько 35,4% опитаних не має встановленого лікарем діагнозу. З них 62% респондентів як спонукальний мотив для придбання того або іншого ноотропного препарату виділили профілактику судинних захворювань голов-

ного мозку (зокрема інсульту), а 38% — наявність таких самостійно виділених симптомів, як погіршення пам'яті (57%), зниження працездатності (24%), підвищена стомлюваність (13%) і запаморочення (7%). Це свідчить про збільшення випадків самолікування населення, підвищення його ерудиції в питаннях терапії ЦВП, зростання відповідальності за своє здоров'я і часто небажання звертатися до лікаря через легке нездужання. Зрос-

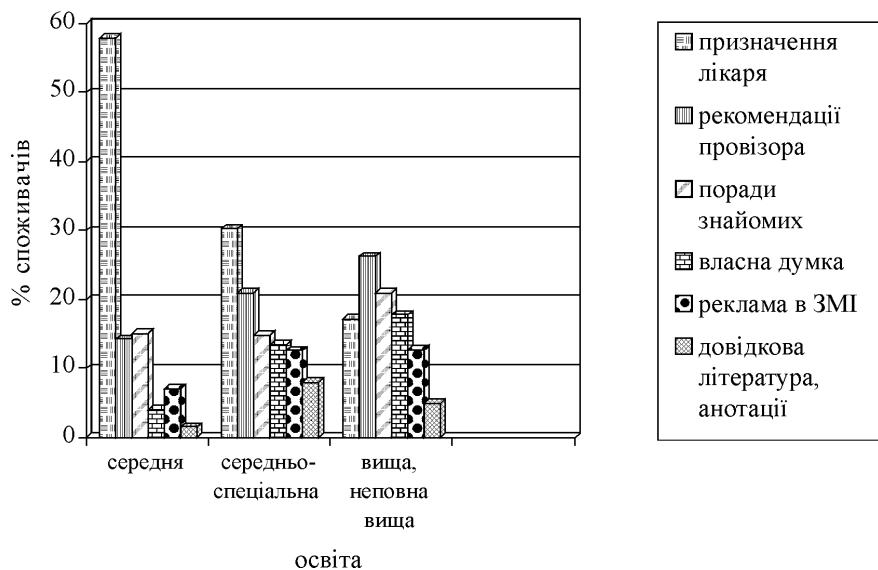


Рис. 3. Розподіл значущості факторів, які впливають на придбання ноотропних препаратів для споживачів з різним рівнем освіти

танню самолікування сприяє ї те, що практично будь-який препарат ноотропної дії можна придбати в аптекі без рецепта, недивлячись на те, що всі ноотропні препарати, крім гомеопатичних ліків і біологічно активних добавок, відносяться до рецептурних засобів.

У ході дослідження була виявлена залежність частоти використання ноотропних засобів (рис. 2) від мотиву їх придбання. Встановлено, що респонденти, які купують препарати досліджуваної групи часто (13%) або періодично (36%), здійснюють покупку в основному за рецептром або рекомендацією лікаря. А та частина споживачів, яка приєднує цю групу ліків менше 1 разу на 3 місяці (32%) або вперше (19%), не має встановленого діагнозу і керується власним вибором.

На вибір лікарських препаратів можуть впливати різні чинники. Оскільки ноотропні препарати відносяться до засобів, які часто використовуються в терапії достатньо тяжких судинних захворювань головного мозку, що вимагають консультацій фахівців, поради і призначення лікарів у значній мірі визначили вибір 28,7% респондентів. Значна більшість споживачів (22,4%) при виборі препаратів досліджуваної групи керується консультаціями провізорів (фармацевтів), вважаючи, що легше і швидше одержати відповідь на питання, що цікавить, в аптекі, ніж на прийомі у лікаря. Крім того, на вибір препарату достатньо великий вплив чинить інформація, що надходить з особистих джерел споживача (сім'я, друзі, сусіди, знайомі — 18,2%). Решта чинників по значущості розподілилася таким чином: власна думка споживача склала 14,1%, реклама у ЗМІ — 11,6%, довідкова література, анотації — 5%.

Внаслідок угруппування респондентів за освітою встановлено диференційований вплив різних критеріїв (рис. 3). Зокрема, з підвищеннем рівня освіти збільшується частка осіб, які вдаються до самолікування, тобто зростає частота посилань респондентів на

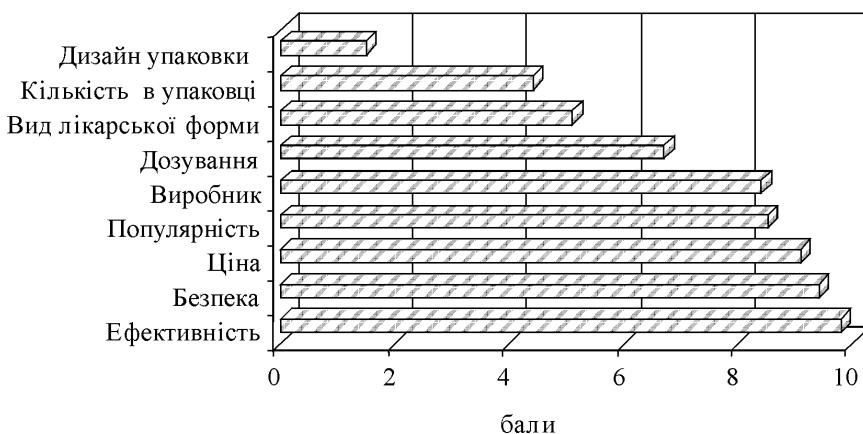


Рис. 4. Загальна структура важливості для споживачів окремих параметрів лікарських засобів ноотропної дії

поради знайомих і родичів і зменшується — на лікаря. Так, на знайомих, родичів і друзів із респондентів з середньою освітою послався 21%, з середньо-спеціальною — 15,1%, з вищою і неповною вищою освітою — 14,8%; на лікаря — відповідно 57,9%, 30,2% і 17,2%.

Також встановлено, що для покупців ноотропних лікарських засобів, які мають вищу освіту, провізор (фармацевт) був джерелом інформації частіше, ніж для покупців з середньою і середньою спеціальною освітою, що говорить про високий рівень довіри до рекомендацій аптечного працівника, небажання звертатися до послуг лікаря і знову ж таки про зростання ролі самолікування.

Як будь-який товар, лікарський засіб розглядається споживачем як певний набір властивостей, що його цікавлять. При цьо-

му покупець виділяє ті властивості, які важливі саме для нього, і визначає для себе важливість кожного з них. При проведенні анкетування пропонувалося оцінити ступінь значення окремих лікарських засобів ноотропної дії (таких як ефективність, безпека, ціна, виробник та ін.). Ступінь значення оцінювався за 10-балльною шкалою: 9-10 балів — ознака має вирішальне значення для придбання лікарського препарату, 6-8 балів — має велике значення, 3-5 балів — має деякий вплив при виборі лікарського препарата, 0-2 балів — не має значення.

Результати дослідження показують, що основними характеристиками, які визначають споживчу цінність лікарських засобів ноотропної дії, є ефективність та безпека (рис. 4), оскільки перш за все споживач прагне одержати якісне лікування. Трохи інакше

дані критерії оцінюють споживачі з низьким рівнем доходів, оскільки для них значний вплив на вибір ноотропних засобів чинить ціна препарату.

Якщо порівнювати важливість цінового чинника для споживачів з різним соціальним положенням (рис. 5), то основне значення він має для пенсіонерів та безробітних дещо перевершуючи за значимістю ефективність і безпеку.

Для вивчення доступності ціни в анкеті було поставлене питання про вартісний інтервал: скільки споживач готовий заплатити за лікарські засоби ноотропної дії. 20% споживачів (в основному пенсіонери і безробітні) мають наміри придбати ноотропні препарати за ціною до 5 грн (рис. 6). Від 5 до 10 грн готова сплатити більша кількість респондентів (38%), яка представлена всіма соціальними групами, з переважанням службовців і робітників. Ноотропним засобам вартістю від 10 до 15 грн і понад 15 грн віддають перевагу 26% і 16% опитаних відповідно. Причому препаратам понад 15 грн віддають перевагу більшою мірою чоловіки.

Підприємці, які мають високий доход, вище за ціновий чинник ставлять популярність препарату, асоціюючи її з якістю і надійністю. Значення виробника і популярність лікарського засобу різними соціальними групами опитаних були оцінені однаково високо (в інтервалі від 8 до 9 балів). Країна-виробник ноотропного лі-



Рис. 5. Вплив окремих параметрів ноотропних препаратів на вибір споживачів з різним соціальним положенням

% споживачів

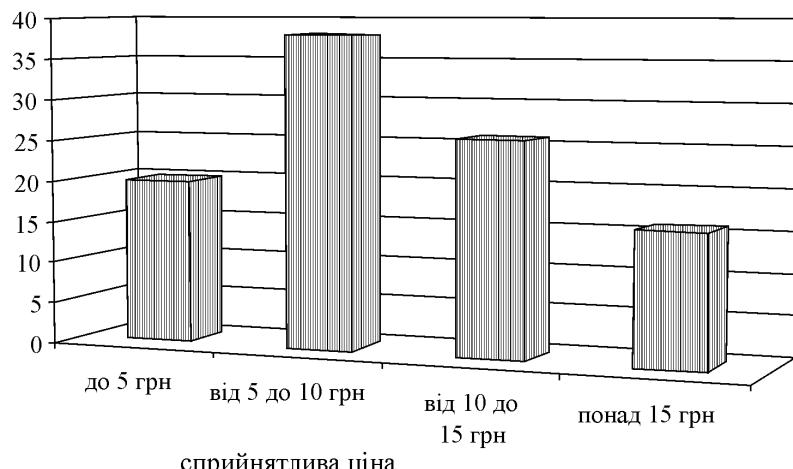


Рис. 6. Готовність споживачів заплатити за ноотропні препарати певну ціну

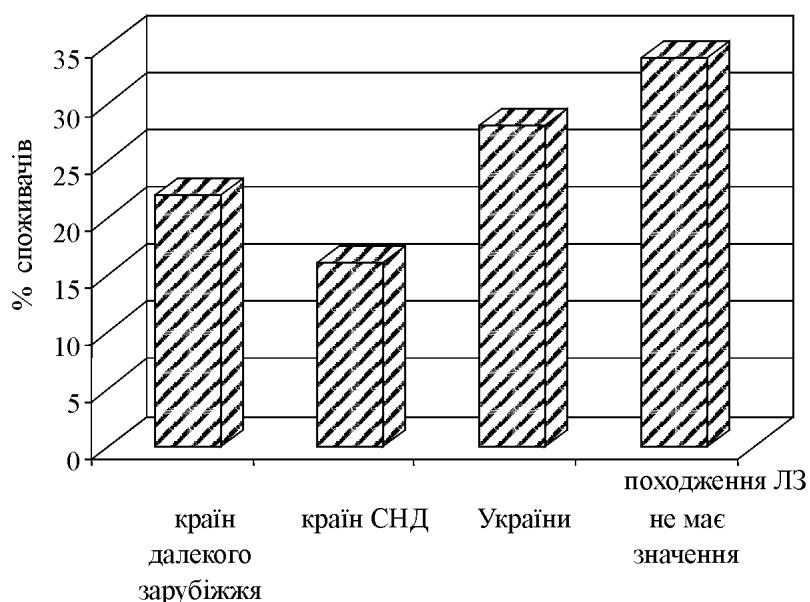


Рис. 7. Переваги споживачів по відношенню до країни-виробника ноотропних препаратів

карського препарату має значення більше ніж для половини споживачів (57%), причому 28% опитаних віддають перевагу вітчизняним фармацевтичним засобам, 22% — фармацевтичній продукції далекого зарубіжжя, інші — препаратам виробництва країн СНД (рис. 7). Встановлено, що в основному вітчизняним препаратам надають перевагу респонденти з низьким рівнем доходів (безробітні, пенсіонери, учні і студенти), що, ймовірно, пов’язано з більш низькою ціною або консервативним мисленням. Фармацевтичній продукції далекого зарубіжжя надають перевагу респонденти більш високого рівня стат-

ку, вважаючи її більш ефективною і безпечною.

Кількісний вміст препарату в упаковці, її дизайн, а також лікарська форма препарату враховуються споживачами меншою мірою. Найбільший вплив лікарська форма чинить на вибір ноотропного препарату пенсіонерами. Найзручнішою для вживання лікарською формою клієнти вважають таблетки. Загальна схема розподілу лікарських форм досліджуваних препаратів у залежності від споживацьких переваг виглядає таким чином: таблетки > капсули > драже > ампули.

Дизайн упаковки стойте на останньому місці в загальній струк-

турі переваг споживачів ноотропних лікарських препаратів, що пов’язано з особливістю останніх як важливих для здоров’я та життя засобів.

Одержані результати дозволили з’ясувати, на що звертає увагу споживач, купуючи лікарські засоби ноотропної дії, та визначити загальну структуру споживацьких переваг, у першу чергу, які загальні критерії і вимоги впливають на рішення споживача щодо покупки досліджуваних препаратів. Дані, одержані в ході дослідження, можуть бути використані фармацевтичними підприємствами з метою обґрунтuvання необхідної маркетингової стратегії для ухвалення рішень з розробки лікарських препаратів, їх виробництва та просування на ринок диференційовано за виділеними сегментами ринку.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження виявлений основний сегмент споживачів лікарських засобів ноотропної дії, серед яких переважає малозабезпечене населення похилого віку, що в значній мірі спричиняє соціально-демографічна ситуація у країні.

2. Встановлено, що для 65% респондентів основний вплив на вибір препарату чинять поради та призначення лікарів, проте значна кількість споживачів не має встановленого діагнозу і займається самолікуванням. Причому з підвищеннем рівня освіти частка таких респондентів збільшується, тобто зростає вплив інформації, що надходить з особистих джерел споживача (сім’я, друзі, сусіди, знайомі — 18,2%).

3. Показано, що з основних споживчих характеристик лікарських засобів ноотропної дії лідеруючі позиції посідають ефективність та безпека. Високо оцінені споживачами різних соціальних груп значення виробника та популярність препарату, що повинно враховуватись при визначені тенденцій ринку, потенційної ємності для лікарських препаратів даної групи, при плануванні та здійсненні рекламно-інформаційних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ежегодник мировой санитарной статистики ВОЗ (Женева). — М.: Медицина, 2002. — С. 22-109.
2. Зозульов О.В. //Маркетинг в Україні. — 2000. — №4 (6) (спецвипуск). — С. 37-38.
3. Костерин А.Г. Практика сегментирования рынка. — С.Пб.: Питер, 2002. — 288 с.
4. Котлер Ф. Маркетинг — менеджмент. Экспресс-курс. — С.Пб.: Питер, 2004. — 496 с.
5. Мнушко З.Н., Грекова И.А., Горбенко А.Б., Страшный В.В. Исследование структуры преимуществ потребителей лекарственных препаратов: Метод. рекоменд. — Х.: ООО Стас, 1998. — 26 с.
6. Мнушко, З.Н., Грекова И.А., Пестун И.В. //Провизор. — 2000. — №7. — С. 20-22.
7. Colomb J., Kluger A., Ferris S.H., Carrard P. Clinician Manual on Mild Cognitive Impairment. — London: Science Press, 2001. — 56 р.
8. Corey-Bloom J., Thal L.J., Galasko D. et al. //Neurology. — 1995. — Vol. 45. — P. 211-218.
9. Pharmaceutical Marketing in the 21-st Century Smith M. — London: Pharmaceutical Products Press, 1996. — 340 р.
10. Shumpeter J. Business cycles. — New York: McGraw — Hill, 1999. — 301 р.
11. Smith Mickey C. Pharmaceutical marketing: strategy and cases. — New York — London — Sydney, 1991. — Р. 424.
12. Van Horn. G. Dementia. //Am. J. Med. — 1987. — Vol. 83. — P. 101-110.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-91-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.07.2006 р.

Доклінічні дослідження

РЕЦЕНЗЕНТИ

РУБРИКИ:

ВІКТОРОВ О. П.

д. м. н., професор

ГОЛОВЕНКО М. Я.

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

ДИКІЙ І. Л.

д. м. н., професор

ДРОГОВОЗ С. М.

д. м. н., професор

ЗУПАНЕЦЬ І. А.

д. м. н., професор

МАЛОШТАН Л. М.

д. б. н., професор

РИЖЕНКО І. М.

д. м. н., професор

СТЕФАНОВ О. В.

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

ЧЕКМАН І. С.

д. м. н., професор,
член-кореспондент НАН і АМН України

ЯКОВЛЄВА Л. В.

д. ф. н., професор

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЙКИ СКЛАДНОЇ “БРОНХОФІТ”

Ю.Г.Пісковацький, Л.І.Вишневська, В.А.Георгіянц*, О.Г.Чистяков*

ТОВ “Науково-виробнича фармацевтична компанія “Ейм”

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*

Ключові слова: специфічна фармакологічна активність; бронхолегеневі захворювання; настойка складна; протикашльова дія; лікарські рослини

Проблема лікування захворювань бронхолегеневого тракту актуальна в Україні та у всьому світі. Перспективним напрямком пошуку нових препаратів є дослідження природних субстанцій та створення на їх основі конкурентоспроможних лікарських засобів. У роботі наведені результати вивчення протикашльової дії нового препарату — настойки складної “Бронхофіт” при гострому експериментальному бронхіті у морських свинок. Препаратом порівняння служив відомий рідкий лікарський засіб еліксир “Бронхікум” виробництва фірми “Nattermann” (Німеччина). За планіметричними показниками на моделі гострого бронхіту розроблений препарат “Бронхофіт” виявляє виражену протикашльову дію, яка дещо перевищує таку у препарату порівняння. Отримані результати дозволяють прогнозувати перспективність подальших клінічних випробувань “Бронхофіту” з метою використання для терапії захворювань бронхолегеневого тракту.

Серед різних проблем патобіогії органів дихання найбільш актуальну є боротьба з бронхолегеневою обструкцією. Порушення бронхіальної проводимості може бути обумовлене декількома механізмами: запалювальним та алергійним набряком слизової оболонки бронхів; явищами бронхоспазму; порушенням дренажної функції бронхів і порушенням продукції бронхолегеневого секрету. Їх усунення та інгібування процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) прискорює одужання і тим самим скоро чує кількість випадків затяжного перебігу запального процесу в легенях [1, 4, 6, 9, 12].

Для симптоматичної та патогенетичної терапії неспецифічних захворювань органів дихання, як правило, використовуються секретолітичні, секретокінетичні, протизаплювальні та бронхолітичні засоби.

Одним з основних симптомів при захворюваннях бронхолегеневого тракту, зокрема гострого та хронічного бронхіту, є непродуктивний виснажливий кашель з мокротинням, яке важко виділяється, який може супроводжуватися підвищеннем внутрішньогрудного тиску і сприяти поступовому розвитку гіпертонії малого кола кровообігу, емфіземі легень, формуванню легеневого серця. Підвищенння тиску у венах великого кола кровообігу під час кашлю іноді призводить до появи дрібних крововиливів у судинах склер, системі бронхіальних вен. Напад кашлю може ускладнюватися втратою свідомості, аритмією, у рідких випадках епілептиформним нападом. Лікарські рослини, що входять до складу “Бронхофіту”, володіють відхаркувальною та противоказльовою активністю. Усі компоненти, які вхо-

дять до складу препарату, є фармакопейними або мають ДГСТ. Настойка складна містить наступні складові частини: кореневища аїру — 9,0 г, корінь алтеї — 9,0 г, квітки липи — 9,0 г, квітки бузини чорної — 8,0 г, кореневища і корені оману — 7,0 г, квітки напідборідка — 9,0 г, листя кропиви — 8,0 г, листя м'яти перцевої — 8,0 г, квітки ромашки — 7,0 г, корінь солодки — 9,0 г, траву чебрецю — 8,0 г, листя шавлії — 9,0 г, спирт етиловий 40% — до 1 л [5-8, 13, 15, 17].

Метою нашої роботи було вивчення специфічної, зокрема, протикашльової фармакологічної активності настойки складної “Бронхофіт”, розробленої для застосування у терапії захворювань бронхолегеневої системи.

Препаратом порівняння служив відомий аналог за фармакологічною дією “Бронхікум”, еліксир виробництва фірми “Nattermann” (Німеччина).

Матеріали та методи

Вивчення противоказльової дії препарата проведено на моделі гострого експериментально-

Ю.Г.Пісковацький — голова ради засновників ТОВ “НВФК “Ейм”
(м. Харків)

В.А.Георгіянц — професор, доктор фарм. наук, завідувачка кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

**Протикашльова активність настойки “Бронхофіт” та еліксиру “Бронхікум”
на моделі гострого бронхіту у морських свинок, n=36**

Препарат	Доза, мг/кг	Кількість кашлевих рухів ($M \pm S_x$)		Зменшення кількості кашлевих рухів, %
		до	після	
		введення препарату		
“Бронхофіт”	0,1	29,7±2,39	24,3±1,96	18
	0,5	27,7±2,11	19,5±1,73*	30
	1,0	34,8±3,61	18,0±2,34*	53
“Бронхікум” ("Nattermann", Німеччина)	0,1	38,8±2,02	32,7±2,20	16
	0,5	34,0±2,21	24,2±2,09*	28
	1,0	31,7±3,84	19,0±2,50*	49

Примітка:

- 1) * — відхилення, вірогідне щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;
2) n=6 — кількість тварин у кожній групі.

го бронхіту у морських свинок. Дослідження проведені на 36 тваринах біло-рижої масті масою 210-270 г. Тваринам дослідних груп профілактично вводили “Бронхофіт” та препарат порівняння “Бронхікум” протягом 7 днів до експерименту в дозах 0,1 мл/кг, 0,5 мл/кг і 1,0 мл/кг. Для отримання контрольних даних про кількість кашлевих рухів за 1 хв тварин поміщали до закритої камери, у якій розпілявся 7% розчин аміаку, через годину тваринам вводили досліджуваний препарат і препарат порівняння у дозах 0,1 мл/кг, 0,5 мл/кг та 1 мл/кг; через 30 хв знову діяли аерозолем аміаку.

Основним показником протикашльової дії препарату служила кількість кашлевих рухів, виражена у відсотках від початкової величини.

Експериментальний матеріал обробляли методом варіаційної ста-

тистики з використанням критерію Стьюдента і Манна-Уїтні [2, 3].

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів на моделі гострого бронхіту у морських свинок (табл.) свідчить про високу протикашльову активність настойки складної “Бронхофіт” та еліксиру “Бронхікум”.

Результати наведених досліджень показали, що інгаляція аерозолю 7% розчину аміаку викликає виражений кашель у морських свинок, який складає в середньому 28-39 кашлевих рухів за хвилину. Обидва досліджуваних препарати викликають дозозалежне зменшення кількості кашлевих рухів. Розроблений препарат — настойка складна “Бронхофіт” у дозі 0,1 мл/кг пригнічує кашльовий рефлекс на 18%, при збільшенні дози до 0,5 мл/кг — на 30%, у дозі 1,0 мл/кг — на 53%.

Препарат порівняння еліксир “Бронхікум” пригнічує кашльовий рефлекс на 16% у дозі 0,1 мл/кг, при збільшенні дози до 0,5 мл/кг 28% і на 49% — у дозі 1,0 мл/кг.

Таким чином, у результаті проведеної роботи доведено, що “Бронхофіт” та препарат порівняння “Бронхікум” виявляють виражену дозозалежну протикашльову дію в умовах моделі гострого бронхіту.

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого бронхіту у морських свинок настойка складна “Бронхофіт” проявила виражену дозозалежну протикашльову активність, яка дещо перевищувала таку у препарату порівняння “Бронхікум” і становила 53% та 49% відповідно.

2. Результати дослідження дозволяють розглядати розроблений препарат як перспективний лікарський засіб для лікування захворювань бронхолегеневого тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М.: “Универсум Паблишинг”, 1996. — 156 с.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 47-48.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: Пропор; Вид-во НФАУ, 2000. — С. 188-189.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 520.
6. Проблемы пульмонологии / Под ред. Н.В.Путова. — Ленинград, вып. 6. — С. 48.
7. Справочник Видаль. Лекарственные средства, зарегистрированные в России. — М.: АстраФарСервис, 2001. — С. 1408.
8. Чекман І.С. //Фітомедична терапія в Україні. — 2000. — №2. — С. 3-5.
9. Almeyr P. Wound Healing and Skin Physiology. — Berlin: Springer, 1995. — 717 p.
10. Cantrell C.L., Abate L., Fronczeck F.R. et al. //Planta. Med. — 1999. — May. — Vol. 65. — P. 351-355.
11. Craft C., Jackson H. Diseases of the lung. — NY Press, 1993. — 1147 p.
12. Cordova C.A., Siqueira I.R., Netto C.A. et al. //Redox. Rep. — 2002. — №7. — P. 95-102.
13. Hachiya A., Ohuchi A., Kitahara T., Takema Y. //Biol. Pharm. Bull. — 2002. — Feb. — Vol. 25. — P. 229-234.
14. Kalvatchev Z., Walder R., Garzaro D. //Biomed. Pharmacother. — 1997. — №51. — P. 176-180.
15. Nosalova G., Strapkova A., Kardosova A. et al. //Pharmazie. — 1992. — Mar. — Vol. 47. — P. 224-226.
16. Vltavsky Z., Matesova D. //A.C. 253639. — №973-86.N.
17. Schmidgall J., Schnetz E., Hensel A. //Planta. Med. — 2000. — Feb. — Vol. 66. — P. 48-53.

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

Надійшла до редакції 05.09.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Норматенс”** (драже) виробництва “Polfa Rzeszow”, Польща
Хворій Х. (68 років) на ІХС: стабільна стенокардія, кардіосклероз, гіпертонічна хвороба ІІ ступеня був
призначений норматенс (1 драже перорально два рази на добу). Через два дні після початку прийому у
хворої розвинувся набряк Квінке. Одночасно приймала дібазол, но-шпу, каптопрес, кокарбоксилазу,
аспаркам, глутаргін. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою супрастину, лоратадину.
Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. З анамнезу відомо, що у хворої алергія на
прийом цитрусових.

Інформація надійшла від Харківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

ВИВЧЕННЯ АЛЕРГІЗУВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ “ПОЛІНФЕН”

Л.В.Яковлєва, О.Б.Леницька, Г.В.Зайченко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: продукти бджільництва; передміхурова залоза; простатит; алергізувальні властивості; кон'юнктивальна проба; дегрануляція гладких клітин

У зв'язку з обмеженим асортиментом вітчизняних лікарських засобів природного походження для лікування захворювань передміхурової залози, в тому числі хронічного простатиту, науковцями кафедри аптечної технології ліків були розроблені супозиторії “Полінфен”, які містять біологічно активні речовини з продуктів бджільництва. Розробка цього препарату обумовлена обмеженою номенклатурою лікарських препаратів природного походження, призначених для лікування запальних захворювань передміхурової залози і, зокрема, простатитів. З огляду на те, що в попередніх дослідженнях супозиторії “Полінфен” показали високу простатопротекторну та протизапальну активність, необхідно було вивчити їх специфічну токсичність, в т.ч. алергізувальну дію. Для вивчення алергізувальних властивостей супозиторіїв були використані кон'юнктивальна проба та тест непрямої дегрануляції гладких клітин. Встановлено, що супозиторії “Полінфен” не виявляють алергізувальної активності в тесті “кон'юнктивальна проба” *in vivo* та в реакції непрямої дегрануляції гладких клітин *in vitro* на тваринах.

Однією з найбільш важливих та складних проблем в урології є проблема простатиту. Практично 30-40% чоловіків страждають на це захворювання. У терапії простатитів використовують комплексний підхід, який включає фармакотерапію антибактеріальними засобами, протизапальними препаратами, простатопротекторами та методи фізіотерапевтичного лікування. У зв'язку з тим, що лікування проводиться довгими курсами (до 6-ти місяців), хворі найчастіше віддають перевагу лікарським засобам природного походження [1, 3-5, 13-18].

З огляду на вищесказане, науковцями кафедри АТЛ НФаУ під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О.І.Тихонова на основі продуктів бджільництва були розроблені супозиторії “Полінфен” — новий препарат для лікування простатиту на основі ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) [2, 9, 10].

У ході попередніх досліджень встановлено, що найбільш виражену простатопротекторну та протизапальну активність супозиторії “Полінфен” проявляють у дозі 5 мг / кг, яка і рекомендується для подальшого вивчення. Рівень сучасних вимог безпеки лікарських препаратів визначає необхідність вивчення алергізувальної дії всіх нових лікарських засобів [7, 8].

Метою нашого дослідження стала оцінка алергізувальних властивостей супозиторіїв “Полінфен” на моделі “кон'юнктивальна проба” та в реакції непрямої дегрануляції гладких клітин [6].

Матеріали та методи

Кон'юнктивальну пробу [11] проводили на морських свинках. Тварин сенсибілізували протягом 10 днів. Тваринам дослідної групи ректально вводили супозиторії “Полінфен”. Контрольним тваринам ректально вводили супозиторії плацебо, які містять тільки основу.

Л.В.Яковлєва — доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

На 21-й день після початку сенсибілізації усім тваринам під верхнє віко закапували 1-у краплю розплавленого з емульгатором (твін-80) супозиторію. Ліве око служило контролем, у нього закапували 1-у краплю основи. Реакцію слизової оболонки реєстрували через 5 хвилин, 1 годину та 24 години.

Здатність супозиторіїв “Полінфен” викликати накопичення гомоцитотропних антитіл вивчали в тесті дегрануляції гладких клітин [6].

Для постановки тесту використовували білих нелінійних шурпів. Тварин сенсибілізували щодня протягом 14 днів супозиторіями “Полінфен” в дозі 5 мг / кг і супозиторіями плацебо.

З огляду на те, що супозиторії мають ліпофільну основу і є водонерозчинними, їх застосовували тільки для сенсибілізації тварин, а в реакціях *in vitro* використовували 2,5% нативний розчин субстанції ЛЕОБ у фізіологічному розчині і серію його дворазових розведень.

На 21-у добу тварин знеживлювали ефірним наркозом та

Таблиця

Вплив супозиторіїв “Полінфен” на показник дегрануляції гладких клітин, n=15

Групи тварин	Доза, мг	Умови досліду	ПДТК
Інтактний контроль, n=5	-	-	0,08±0,02
Супозиторії “Полінфен”, n=5	5	Ректальна сенсибілізація	0,10±0,02
Супозиторії плацебо, n=5	-	Ректальна сенсибілізація	0,09±0,01

одержували сироватку для постановки тесту. У попередніх експериментах підбирали концентрацію субстанції ЛЕОБ, яка викликає не більше ніж 5% неспецифічної дегрануляції гладких клітин. Препарати готували на предметному склі, пофарбованому 0,3% спиртовим розчином нейтрального червоного. До 0,03 мл гладких клітин, які отримували з перitoneального ексудату інтактних тварин, додавали 0,03 мл сироватки сенсибілізованої або контрольної (інтактної) тварини і 0,03 мл суспензії досліджуваного препарату. При постановці реакції враховували наступні види контролю:

1. Контроль сироватки: 0,03 мл суспензії гладких клітин, 0,03 мл досліджуваних сироваток і 0,03 мл фізіологічного розчину.

2. Контроль алергену: 0,03 мл суспензії гладких клітин і 0,03 мл

фізіологічного розчину та 0,03 мл алергену.

Потім препарати інкубували протягом 15 хв при 37°C у терmostаті та розглядали під мікроскопом. У кожній камері підраховували 100 клітин. Оцінку результатів проводили диференціальним способом, підраховуючи показник дегрануляції гладких клітин (ПДТК) за формулою:

$$\text{ПДТК} = (1a+2b+3z+4d)/100,$$

де а, б, з, д — кількість (середнє з трьох повторень) дегранульованих клітин відповідного ступеня дегрануляції.

Результати та їх обговорення

Вивчення іритативної дії супозиторіїв “Полінфен” і супозиторіїв, які містять тільки основу, показало відсутність їх місцево-подразнювальної дії на слизову

оболонку ока інтактних тварин. Як у контрольних, так і у всіх дослідних тварин спостерігали відсутність алергійної запальної реакції слизової оболонки ока.

Отримані результати свідчать про те, що супозиторії “Полінфен” не проявляють сенсибілізувальної дії в тесті “кон’юнктивальна проба”.

Як видно з таблиці, супозиторії “Полінфен” не викликають дегрануляції гладких клітин та нагромадження в крові гомоцитотропних антитіл, отже, не мають сенсибілізувальної активності.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи отримані дані, можна дійти висновку, що супозиторії “Полінфен” не виявляють алергізувальної активності в тесті “кон’юнктивальна проба” *in vivo* та в реакції непрямої дегрануляції гладких клітин *in vitro* на тваринах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаревич С.М. //Здоровье мужчины. — 2005. — №3 (14). — С. 37-39.
2. Волошин О.І., Пішак О.В., Сенюк Б.П. та ін. //Ліки. — 1998. — №3. — С. 31-38.
3. Гундорова Л.В. //Русс. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №6. — С. 18-23.
4. Дж. Куртис Никель, Тимоти Мун. //Здоровье мужчины. — 2005. — №4 (15). — С. 58-62.
5. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. //Русс. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №4. — С. 229-234.
6. Ишимова О.Г. Гладкі клітки сполучної тканини і базофіли крові в діагностиці алергії негайного типу. Проблеми імунологічної реактивності та алергії. — М.: Медицина, 1971. — С. 186.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Т. 1. — Мн: Беларусь, 2000. — 495 с.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: Справ. / В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Р.П.Золотницкая и др. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
9. Тихонов А.И., Заикина Л.Н., Ярных Т.Г. Использование продуктов пчеловодства. — М.: ВНИЭСХ, 1990. — 30 с.
10. Тихонов О.И., Ярных Т.Г., Курченко И.Н. та ін. //Вісник фармації. — 1996. — №1-2. — С. 75-81.
11. Трубицкая Г.П. Конъюнктивальная проба в эксперименте на морских свинках. Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии. — Ташкент, 1978. — С. 79-83.
12. Хаджай Я.И., Оболенцева Т.В., Николаева А.В. и др. //Фармація. — 1983. — №1. — С. 22-26.

13. Anderson R.U. //Urology. — 2004. — Vol. 63, №1. — P. 213.
14. Donnell R.F. //Curr. Urol. Rep. — 2003. — Vol. 4, №1. — P. 310.
15. Hua V.N., Schaeffer A.J. //Med. Clin. North. — 2004. — Vol. 88, №2. — P. 483-494.
16. Jiang Y., Wang J.Y., Zhang S.W. //Zhonghua Nan Ke Xue. — 2003. — Vol. 9, №5. — P. 385-388.
17. Lowe F.C., Fagelman E. //Current urol. reports. — 2000. — Vol. 46, №1. — P. 164-166.

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

Надійшла до редакції 05.09.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “**Ципринол**” (р-н д/інф. по 10 мл (100 мг) в амп.) виробництва “KRKA d.d., Novo Mesto”, Словенія

Хворій К. (24 роки) з діагнозом гострий лівобічний пієлонефрит був призначений ципринол (внутрішньовенно по 200 мг 2 рази на добу). Після першого введення у неї з'явився головний біль, нудота, блювання, збудження, неспокій. Також хвора приймала но-шпу, фітолізин, канефрон. Препарат відмінили. Реакцію купірували за допомогою преднізолону, тавегілу, глюконату кальцію. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Після повторного призначення ципринолу небажана реакція не спостерігалась.

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

Інформація надійшла від Одеського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату “**Диротон**” (табл. по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг) виробництва “Richter Gedeon Ltd”, Угорщина

Хворому К. (61 рік) на IXC: стенокардія напруження II ФК, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II стадії був призначений диротон (перорально по 10 мг 2 рази на добу). На другу добу після першого прийому у нього розвинувся ангіоневротичний набряк. Одночасно приймав кардикет. Препарат був відмінений. Реакцію купірували за допомогою гідрокортизону, аналергіну. Після проведеної терапії зазначені явища зникли без наслідків. В минулому спостерігалась подібна реакції при застосуванні тетрацикліну.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ РІДКИХ ЕКСТРАКТІВ БРУНЬОК І ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ ТА ЛОСЬЙОНІВ НА ЇХ ОСНОВІ

*O.В.Рехлецька, Т.Г.Калинюк, С.В.Вольбін, І.М.Кушнір**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних
препаратів та кормових добавок*

Ключові слова: антимікробна та протигрибкова активність; рідкий екстракт з бруньок берези; рідкий екстракт з листя берези; лосьйон

Наведені результати дослідження мікробіологічної активності рідких екстрактів бруньок і листя берези бородавчастої та лосьйонів на їх основі. Встановлено, що досліджувані рідкі екстракти проявляють високу антимікробну і протигрибкову активність і є перспективними для розробки лікарських засобів на їх основі. Вивчено мікробіологічну активність лосьйонів на основі розроблених рідких екстрактів у порівнянні з лосьйоном "Зинерит" ("Yamanouchi", Нідерланди). Встановлено, що досліджувані лосьйони не менш активні щодо *S. aureus* та *S. epidermidis*, ніж препарат порівняння і поступаються за активністю лише *Str. faecalis* на відміну від препарату порівняння, а також високоактивні щодо *Candida albicans*. Одержані результати свідчать про перспективність застосування лосьйонів з рідкими екстрактами бруньок і листя берези як ефективних і недорогих антимікробних та протигрибкових засобів для зовнішнього лікування багатьох інфекційних захворювань.

Лікування інфекційних захворювань є актуальною проблемою сучасної медицини. У зв'язку із частими проявами побічної дії ліків, резистентністю багатьох мікроорганізмів до лікарських засобів при їх повторних призначеннях, необхідністю лікувати хворих з алергічними реакціями на синтетичні препарати з різким інтересом до лікарських рослин [11, 14, 15]. окрім того, популярності ліків, отриманих з рослин, сприяє прагнення населення до запобігання захворювань за допомогою засобів природного походження [7].

Перспективною рослинною сировиною для одержання лікарських засобів з антимікробною та протигрибковою дією є береза бо-

родавчаста (*Betula verrucosa* Ehrh.). У народній медицині витяжки з берези широко застосовуються для лікування гнійничкових і грибкових уражень шкіри, вугрової висипки, ран і пролежнів, екзем, дерматитів різного походження [5, 8]. За даними літератури, бруньки та листя берези завдяки комплексу фенольних сполук, вмісту ефірної олії виявляють високу активність щодо 144 штамів патогенних стафілококів, інших грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, патогенних грибів, вірусів, найпростіших (парамецій, трихомонад і лямблій) [3, 4, 5, 9, 10, 12, 13].

Метою роботи була розробка лікарських засобів на основі берези бородавчастої для лікування дерматологічних захворювань, су-

путньої інфекційної патології в хірургічній практиці, косметичних засобів для догляду за шкірою та вивчення їх специфічної антимікробної та протигрибкової активності.

Матеріали та методи

Дослідженню підлягали рідкі екстракти з бруньок і листя берези бородавчастої, одержані методом прискореної дробної мацерації. Вибір екстрагенту для одержання рідких екстрактів ґрунтувався на його здатності максимально вилучати біологічно активні речовини із сировини. Так, за результатами кількісного визначення суми флавоноїдів (у переважному на гіперозид) як активно діючих речовин було обрано оптимальний екстрагент: 70% спирт етиловий — для рідкого екстракту з бруньок берези, 60% спирт етиловий — для рідкого екстракту з листя берези. Одержані рідкі екстракти були очищені від супутніх речовин відстоюванням при температурі 8°C про-

О.В.Рехлецька — аспірант, асистент кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

І.М.Кушнір — кандидат сільськогосподарських наук, завідувач лабораторії бактеріологічного контролю якості і безпеки ветеринарних препаратів та кормових добавок Державного науково-дослідного контролюного інституту ветеринарних препаратів і кормових добавок (м. Львів)

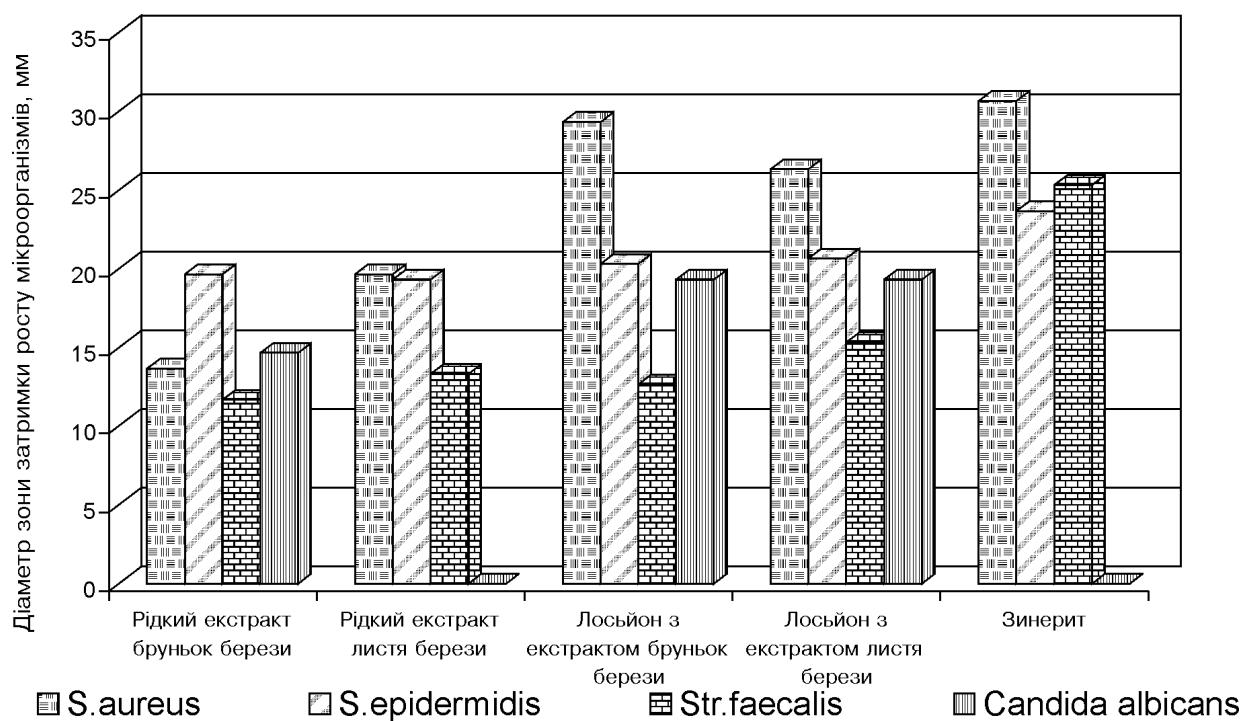


Рис. Антимікробна та протигрибкова активність досліджуваних засобів та лосьйону "Зинерит"

тягом 2 діб та наступним фільтруванням.

Рідкий екстракт з бруньок берези бородавчастої являє собою прозору рідину світло-коричневого кольору з приємним характерним запахом. Вихід кінцевого продукту становить 98,4%, сумарний вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становить 1,94%±0,18%.

Рідкий екстракт з листя берези бородавчастої являє собою прозору рідину яскраво-зеленого кольору з приємним характерним запахом. Вихід кінцевого продукту становить 98,9%, сумарний вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становить 3,28±0,30%.

Дослідженню також підлягали лосьйони, які вміщують рідкі екстракти бруньок або листя берези бородавчастої, цинку ундециленат, кислоту саліцилову і як розчинник — спирт етиловий.

Антимікробну та протигрибкову активність одержаних рідких екстрактів та лосьйонів на їх основі вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод двошарового висівання) [6]. Досліди ставили у триразовому паралельному відтворенні. Як тест-культури використовували штами мікроорганізмів, ре-

комендовані ВООЗ та Державною фармакопеєю України (Розділ 2.6. Біологічні випробування): *Staphylococcus aureus* — 6538 ATCC, *Staphylococcus epidermidis* — 14990 ATCC, *Streptococcus faecalis* — 1783, *Candida albicans* — 10231 ATCC [1, 2]. Культури досліджуваних тест-штамів вирощували на м'ясо-пептонному агарі — *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. faecalis* та середовищі Сабуро — *Candida albicans*. Досліджувані об'єкти стерильною мікропіпеткою вносили в лунки, виготовлені у верхньому шарі відповідного живильного середовища. Для виключення впливу екстрагенту на ріст тест-культур у контрольні лунки вносили 60% та 70% спирту етиловий.

Досліджувані лосьйони містять цинку ундециленат і комплекс сполук фенольної природи, які проявляють високу антимікробну активність і можуть служити альтернативою місцевого застосування антибіотиків та їх комбінації з солями цинку. Тому як препарат порівняння для оцінки мікробіологічної активності лосьйонів використовували лосьйон "Зинерит" виробництва фірми "Yamanouchi" (Нідерланди), який містить ак-

тивний інгредієнт еритроміцин-цинковий комплекс (еритроміцину 40 мг/мл та цинку ацетату дигідрату 12 мг/мл) у спиртовому розчині і застосовується для лікування вугрової висипки [16].

Після інкубації в термостаті протягом 24-48 год (при температурі 37°C — *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. faecalis*, при температурі 22°C — *Candida albicans*) за допомогою лупи з окуляр-мікрометром оцінювали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунок.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення антимікробної та протигрибкової активності рідких екстрактів з бруньок і листя берези бородавчастої та лосьйонів на їх основі представлені на рис.

Одержані результати свідчать про те, що рідкі екстракти бруньок і листя берези та лосьйони на їх основі пригнічують ріст мікроорганізмів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. faecalis*, *Candida albicans*. Оскільки при внесенні в контрольні лунки спирту етилового різної концентрації спостерігалося дуже слабке пригнічен-

ня росту мікроорганізмів, можна виключити вплив екстрагенту на ріст тест-культур.

Обидва рідкі екстракти виявляють високу антистафілококову і антистрептококову активність. Найвищою активністю щодо штаму *S. aureus* володіє рідкий екстракт листя берези (зона затримки росту становить $19,67 \pm 0,97$ мм). Рідкий екстракт бруньок берези також активний ще по відношенню до *Candida albicans* (зона затримки росту — $14,67 \pm 0,97$ мм).

Досліджувані лосьйони за своєю мікробіологічною активністю значно перевищують вихідні рідкі екстракти: практично не поступаються лосьйону "Зинерит" за активністю щодо *S. aureus* і *S. epidermidis*, менш активні щодо *Str. fae-*

calis, однак на відміну від лосьйону "Зинерит" суттєво пригнічують ріст *Candida albicans* ($19,33 \pm 0,97$ мм).

ВИСНОВКИ

1. У результаті вивчення анти-мікробної та протигрибкової активності рідких екстрактів бруньок і листя берези бородавчастої встановлено, що вони пригнічують ріст мікроорганізмів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. faecalis*, *Candida albicans*.

2. З огляду на перспективність застосування досліджуваних рідких екстрактів як засобів анти-мікробної і протигрибкової дії вивчено мікробіологічну активність лосьйонів на їх основі у порівнянні з лосьйоном "Зинерит".

3. Встановлено, що розроблені лосьйони за антимікробною ак-

тивністю відносно штамів *S. aureus* та *S. epidermidis* не поступаються препарату порівняння; активність щодо штаму *Str. faecalis* є нижчою, ніж у порівняльного зразка; проте на відміну від препарату порівняння розроблені лосьйони виявляють високу активність щодо дріжджового грибка *Candida albicans*, розвиток якого є частим ускладненням антимікробної терапії.

4. Одержані результати свідчать про перспективність застосування лосьйонів з рідкими екстрактами бруньок і листя берези як ефективних і недорогих анти-мікробних та протигрибкових засобів для зовнішнього лікування багатьох інфекційних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001; Доп. 1. — 2004. — 520 с.
3. Куцик Р.В., Зузук Б.М. //Провизор. — 2001. — №10. — С. 17-20.
4. Куцик Р.В. //Фармац. журн. — 2006. — №2. — С. 74-82.
5. Лушпа В.І. //Фітомедична практика в Україні. — 2001. — №1-2. — С. 48-52.
6. Методы определения чувствительности, устойчивости и толерантности микроорганизмов к антибиотикам, химиотерапевтическим препаратам / Под ред. А.И.Корнищенко. — С.Пб.: Интермедика, 1999. — 336 с.
7. Сур С., Гриценко О. //Ліки України. — 2002. — №4. — С. 47-49.
8. Товстуха Є.С. Українська народна медицина. — К.: Рось, 1994. — 350 с.
9. Cushnie T., Lamb A.J. //Intern. J. of Antimicrobial Agents. — 2005. — Vol. 26, №5. — P. 343-356.
10. Demirci B., Paper D.H., Demirci F. et al. //Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. — 2004. — Vol. 1, №3. — P. 301-303.
11. Fishman N. //Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119, №6 (suppl. 1). — P. 53-61.
12. Klinger W., Hirschmann R., Siss I. //Pharmazie. — 1989. — Vol. 44, №8. — P. 558-560.
13. Matsuda H., Ishikado A., Nishida N. et al. //Bioorg. and Med. Chemistry Letters. — 1998. — Vol. 8, №21. — P. 2938-2944.
14. Murray B.M. //J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 163, №6. — P. 1185-1194.
15. Orden B., Martinez R., Lopez de los Mozos A., Franco A. //Enferm. Infect. Microbiol. Clin. — 1996. — Vol. 14, №2. — P. 86-89.
16. Pierard-Franchimont C., Goffin V., Visser J.N. et al. //Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 49, №1-2. — P. 57-60.

Адреса для листування: 79010, м. Львів,
вул. Пекарська, 69. Тел. (0322) 76-85-98.
Львівський національний медичний університет
ім. Д.Галицького

Надійшла до редакції 29.06.2006 р.

ВПЛИВ ЗБОРУ “ФІТОГЛЮНОР” НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

O.Ю.Кошова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет; обмін речовин; лікарські рослини

На моделі алоксанового діабету встановлено, що застосування збору “Фітоглюнор” у профілактично-лікувальному режимі запобігає розвитку гострої інсульнівої недостатності та підвищує виживаність тварин. У результаті тривалого введення збору “Фітоглюнор” підвищується толерантність експериментальних тварин до глюкози та нормалізуються метаболічні процеси: знижуються рівні базальної глікемії, холестерину, β-ліпопротеїдів і сечовини, підвищується концентрація білка. За протективною дією щодо відновлення обміну речовин алоксандіабетичних тварин збір “Фітоглюнор” перевищує ефективність референтного препаратору збору “Арфазетин”. Збір “Фітоглюнор” проявляє виражену гепатопротекторну дію, яка проявляється зниженням активності ферментів АЛТ і АСТ, нормалізацією синтезу глікогену та зниженням масового коефіцієнту печінки до значень інтактного контролю. Встановлено, що в основі гепатопротекторної дії препаратору лежать виразні антиоксидантні властивості. Отримані дані обумовлюють доцільність подальшого вивчення збору “Фітоглюнор” з метою створення засобу для корекції метаболічних порушень, притаманних цукровому діабету.

Цукровий діабет є ендокринно-обмінним захворюванням, у розвитку якого провідна патогенетична роль належить абсолютній або відносній інсульнівій недостатності, яка провокує порушення всіх видів метаболізму і, в першу чергу, вуглеводного [9]. Центральну роль у здійсненні таких метаболічних процесів як забезпечення глюкозного гомеостазу, взаємоперетворення ліпідів та білків, забезпечення імунологічного та токсикологічного контролю відіграє печінка. Численні дослідження свідчать про взаємоз'язок між різноманітними метаболічними порушеннями при цукровому діабеті (ЦД) та функціональним станом печінки [2, 8]. Доведено, що ЦД супроводжується ураженням печінки ще на доклінічних стадіях [2]. Більш ніж у третини хворих з вперше виявленім ЦД спостерігаються початкові прояви діабетичної шлунко-

во-кишкової автономної нейропатії у вигляді дискінезії жовчних шляхів і дисфункції та зниження тонусу жовчного міхура. З подальшим прогресуванням захворювання посилюється ураження гепатобіліарної системи. Порушується функція позапечінкових жовчних шляхів і жовчного міхура, що проявляється у різних формах дискінезії, функціональний стан паренхіматозних клітин та внутрішньопечінкова мікроциркуляція [5, 8].

У хворих на ЦД активуються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): підвищується рівень ТБК-реактантів, знижується активність ферментів з антиоксидантними властивостями — каталази та церулоплазміну. Тобто виникає дисбаланс між рівнем вільних радикалів та потенціалом системи антиоксидантного захисту. Нагромадження агресивних перекисних сполук є одним з чинників ушкодження ендотелію су-

дин і порушення мікроциркуляції, що призводить до підвищення агрегаційних властивостей тромбоплітів, рівня фібриногену в плазмі та протромбінового індексу, які є ознаками прогресування мікроангіопатії [2, 8, 10].

Враховуючи багатофакторність патогенезу ЦД, обумовлену наявністю ланцюга вищеперелічених патологічних змін, доцільність цілеспрямованого багатокомпонентного лікування цього захворювання не підлягає сумніву. Одним з напрямків вирішення цієї задачі поряд з використанням пероральних цукрознижувальних засобів є застосування лікарських рослин. Крім м'якої гіпоглікемічної дії рослини проявляють антиоксидантні, мембрanoстабілізуючі, гепатопротекторні, протизапальні та інші види дій, що сприяє поліпшенню та нормалізації метаболізму та функціонуванню органів і систем організму. Слід зазначити, що найбільш ефективно лікувальна дія лікарських рослин проявляється при застосуванні їх у зборах. Об'єктом досліджень обрано новий гі-

О.Ю.Кошова — молодший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Динаміка базальної глікемії та маси тіла тварин з алоксановим діабетом

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль, n=6	контрольна патологія, n=8	збір "Фітоглюнор", n=9	збір "Арфазетин", n=8
Базальна глікемія, ммоль/л				
Вихідні дані	3,55±0,34	3,23±0,28	3,61±0,47	3,84±0,25
3-тя доба	3,93±0,44	27,09±2,33*	16,94±2,26**/**	17,52±2,57**/**
35-та доба	3,77±0,24	13,86±1,31*	5,60±0,68**	8,77±1,50**/**
Маса тварин				
Вихідні дані	212,78±7,03	194,71±6,21	209,50±10,10	201,5±5,48
35-та доба	213,00±5,78	170,00±9,13*	201,25±9,35	185,71±6,99*
Виживаність тварин				
35-та доба	100	50	81,8	72,7

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідні щодо інтактного контролю, ($P<0,05$);
- 2) ** — відхилення вірогідні щодо контрольної патології, ($P<0,05$);
- 3) n — кількість тварин у кожній групі.

поглікемічний збір "Фітоглюнор", до складу якого входять: корінь цикорію, кукурудзяні рильця, лист брусниці, трава горця пташиного, плоди розторопші плямистої та насіння льону посівного. Прояв виражених гіпоглікемічних властивостей та протективної дії щодо метаболізму речовин забезпечується різноманітними біологічно активними сполуками, які містяться у цих рослинах: флаволігнанами розторопші плямистої, дубильними речовинами і флавоноїдами трави спориші і листя брусниці звичайної, інуліном коріння цикорію звичайного, флавоноїдами, алкалоїдами та фітостеринами, що містяться у рильцях та стовпчиках кукурудзи, макро- та мікроелементами насіння льону звичайного, а також вітамінами А, С, К та РР. Крім того, до складу насіння льону та плодів розторопші входить слиз, який, обволікаючи слизову шлунка, уповільнює гастроінтестинальну абсорбцію вуглеводів і ліпідів, що надходять з їжею [3].

Метою дослідження стало вивчення впливу нового збору "Фітоглюнор" з цукрознижуvalальними властивостями на біохімічні показники крові, які характеризують метаболізм та функціональний стан печінки шурів в умовах гострої інсульнової недо-

статності, викликаної введенням алоксану.

Матеріали та методи

Гостру інсульнозв'язуючу недостатність викликали у щурів масою 180-230 г підшкірним введенням розчину алоксану в дозі 150 мг / кг [4]. Після введення в організм алоксан зв'язується з мембраними β-клітин підшлункової залози, що призводить до швидкого зниження секреції інсуліну. Механізм цитотоксичної дії алоксану зумовлений деструктивною дією гідроксильних та супероксидних радикалів, які утворюються внаслідок посилення β-цитотоксином вільновідмакального та перекисного окиснення в біомембранах β-клітин [12]. Збір "Фітоглюнор" вводили у вигляді настою 1:10 щодня внутрішньошлунково два рази на день у дозі 9 мл / кг. Введення починали за два тижні до моделювання патології та продовжували протягом всього експерименту. Як препарат порівняння було обрано антидіабетичний збір "Арфазетин" виробництва ЗАО "Ліктрави" (Житомир). У зв'язку з тим, що до його складу входять сильнодіючі рослини (елеутерокок, трава звіробою, листя чорниці), референтний препарат застосовували у вигляді настою 1:40 у аналогічному режимі введення.

Тварини групи контрольної патології отримували питну воду у вищевказаному режимі. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, яку вимірювали ранком натхе до початку введення препаратів, на третю добу після введення алоксану (максимум розвитку патології) та на 35-ту добу, а також за результатом внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВОТТГ, 3 г / кг). При проведенні ВОТТГ концентрацію глюкози вимірювали у крові дослідних тварин до (вихідні дані) та через 15, 45, 60 і 120 хв після вуглеводного навантаження [4]. У сироватці крові визначали вміст загального білка, сечовини, холестерину та β-ліпопротеїдів [4], а в гомогенаті печінки — вміст ТБК-реактантів та відновленого глутатіону (GSH) [6, 7]. Функціональний стан печінки тварин оцінювали за показником масового коефіцієнта печінки (МКП), активністю ферментів аланінаміотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) і за вмістом глікогену [1].

Результати та їх обговорення

Через три доби після введення алоксану у групі контрольної патології (КП) спостерігали заги-

Таблиця 2

Вплив збору “Фітоглюнор” на розвиток інтолерантності до глюкози у щурів, внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози

Термін спостереження	Групи тварин			
	ін tactний контроль, n=6	контрольна патологія, n=8	збір “Фітоглюнор”, n=9	збір “Арфазетин”, n=8
Рівень глюкози, ммоль/л				
Вихідні дані	4,58±0,18	13,56±0,93*	6,35±1,07**	6,90±1,21**
15 хв	10,43±0,65***	29,00±2,89*/***	13,73±1,81**/***	14,71±2,07**/***
45 хв	6,39±0,61***	22,00±2,32*/***	10,31±1,27**/***	10,76±1,59**
60 хв	4,60±0,33	21,32±2,03*	7,39±0,97**	8,46±1,00**
120 хв	3,45±0,47	19,36±1,01*/***	7,13±1,01**	7,80±0,91**

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідні щодо ін tactного контролю, ($P<0,05$);
- 2) ** — відхилення вірогідні щодо контрольної патології, ($P<0,05$);
- 3) *** — відхилення вірогідні щодо вихідних даних, ($P<0,05$);
- 4) n — кількість тварин у кожній групі.

бель тварин, яка склада 50%. У тварин, що залишилися живими, відзначали розвиток вираженої гіперглікемії, яка зберігалася протягом всього експерименту (табл. 1). На 35 добу базальна глікемія у тварин групи КП залишалася достовірно вищою, ніж значення глікемії тварин ін tactного контролю (ІК) у 3,7 рази (табл. 1). Розвиток гіперглікемії супроводжував-

ся достовірним зниженням маси тіла тварин у 1,2 рази в порівнянні з вихідними даними. На тлі тривалої гіперглікемії спостерігали погрішення толерантності до глюкози та порушення метаболізму речовин, свідченням чого є дані тесту навантаження вуглеводами і біохімічного дослідження сироватки крові алоксандіабетичних тварин (табл. 2 і 3). Так

під час проведення ВОТГГ у тварин групи КП спостерігали різке зростання концентрації глюкози під впливом углеводного навантаження, яка практично не знижувалася до кінця експерименту. За даними літератури така динаміка глікемії під час проведення навантажувального тесту притаманна саме хворим на ЦД [3, 9]. Недостатність інсуліну та пору-

Таблиця 3

Вплив збору “Фітоглюнор” на біохімічні показники крові та гомогенату печінки алоксандіабетичних тварин

Показники	Групи тварин			
	ін tactний контроль, n=6	контрольна патологія, n=8	збір “Фітоглюнор”, n=9	збір “Арфазетин”, n=8
У сироватці крові				
Загальний білок, г/л	69,91±1,91	44,52±4,51*	60,96±3,71**	53,32±4,56**
Сечовина, ммоль/л	3,02±0,44	9,85±1,35*	3,73±0,73**	6,45±0,81*
Холестерин, ммоль/л	2,26±0,16	3,77±0,56*	1,98±0,37**	2,34±0,29**
β-ліпопротеїди, г/л	0,38±0,05	0,68±0,09*	0,38±0,11**	0,68±0,05
АЛТ, ммоль/г·л	0,27±0,01	0,54±0,04*	0,31±0,08**	0,44±0,09
АСТ, ммоль/г·л	0,35±0,03	0,51±0,03*	0,41±0,02**	0,48±0,06
У гомогенаті печінки				
МК печінки	2,81±0,06	3,53±0,12*	2,84±0,11**	3,29±0,16*
Глікоген, г/л	45,39±7,52	19,38±5,19*	47,18±9,10**	25,25±5,28
ТБК-реактанти, мкмоль/г	45,89±7,85	156,92±4,69*	63,86±14,05**/***	25,91±6,38**/**
GSH, мкмоль/г	12,25±2,03	4,86±0,38*	8,66±0,95**/***	5,11±0,80*

Примітки:

- 1) * — відмінності достовірні щодо ін tactного контролю, $P<0,05$;
- 2) ** — відмінності достовірні щодо контрольної патології, $P<0,05$;
- 3) *** — відмінності достовірні щодо препарату порівняння, $P<0,05$;
- 4) n — кількість тварин у кожній групі.

шення утилізації глюкози у тварин цієї групи призводили до порушення енергетичного обміну, посилення процесів глікогенолізу та погіршення білковосинтетичної функції печінки, на що вказує достовірне зниження вмісту загального білка в сироватці крові (в 1,6 рази) та виснаження запасів глікогену печінки на тлі підвищеної концентрації сечовини в 3,3 рази (табл. 3). Патологія також характеризувалася порушенням ліпідного обміну, про що свідчить достовірне збільшення в 1,7 рази вмісту загального холестерину і β-ліпопротеїдів (табл. 3). Існують переконливі докази участі “оксидативного стресу” у розвитку цукрового діабету та специфічних діабетичних ускладнень: у хворих на ЦД із високим рівнем ТБК-реактантів виявляють ознаки прогресуючих діабетичних ангіопатій [9, 10] та уражень печінки [7]. На думку авторів [2, 8], підвищений рівень ТБК-реактантів може служити маркером розвитку жирової дистрофії печінки та хронічного реактивного гепатиту у хворих на ЦД I-го типу. В даному експерименті розвиток патології супроводжувався активацією процесів ПОЛ (концентрація ТБК-реактантів у гомогенаті печінки збільшилася в 2 рази) та виснаженням антиоксидантної системи, яке характеризувалося зниженням запасів GSH у 2,5 рази в порівнянні з ІК. Поряд з цими процесами реєстрували порушення ферментативної функції печінки, яке характеризувалося підвищеним активності ферментів АЛТ і АСТ у сироватці крові тварин КП порівняно зі значеннями ІК, що зумовлено цитолізом, порушенням синтезу і катаболізму низки ферментів через нестабільність функції гепатоцитів. Достовірне зниження маси тіла поряд з підвищеннем МКП є маркером зниження компенсаторних можливостей організму тварин групи КП та ознакою розвитку катаболіч-

них процесів і дистрофії печінки в результаті тривалої гіперглікемії та токсичної дії алоксану (табл.1).

Введення зборів “Фітоглюнор” та “Арфазетин” у лікувально-профілактичному режимі перешкоджало розвитку експериментального діабету: рівень базальної глікемії дослідних тварин на 3-тю добу після введення алоксану був достовірно нижчим за показники КП у 1,6 рази. На 35 добу рівень базальної глікемії тварин, які отримували збір “Фітоглюнор”, знижувався до значень ІК, у групі тварин, яких лікували збором “Арфазетин” — достовірно знижувався по відношенню до значень КП, але не досягав значень ІК (табл. 1). Дані, отримані при проведенні ВОТТГ, свідчать про поліпшення толерантності експериментальних тварин до глюкози на тлі застосування зборів. Під час проведення тесту динаміка глікемії у тварин, які отримували збори “Фітоглюнор” та “Арфазетин”, характеризувалася поверненням рівня глюкози на 60-ій і 120-ій хвилинах тесту до вихідних значень (табл. 2).

Застосування збору “Фітоглюнор” на відміну від збору “Арфазетин” сприяло нормалізації всіх досліджуваних біохімічних показників та чинило виразну гепатопротекторну дію, яка виражалася у пригніченні активності цитолітичних процесів, відновленні глікогенсинтетичної функції печінки та зниженні МКП до значень ІК. Під впливом збору “Арфазетин” відмічали нормалізацію тільки концентрації загального білка та холестерину. Підвищений вміст β-ліпопротеїдів, сечовини, глікогену та АЛТ і АСТ поряд з незмінним показником МКП вказує на функціональну напругу в печінці, що можливо пов’язано з тривалим стимулюючим впливом елеутерокока, який входить до складу цього збору (табл. 3). Крім того, маса тіла тварин цієї групи на відміну від маси тіла тварин,

які отримували збір “Фітоглюнор”, залишалася достовірно меншою в порівнянні з показниками ІК, що свідчить про порушення загальнотрофічних процесів (табл. 1). Під впливом зборів “Фітоглюнор” та “Арфазетин” відбувалося достовірне по відношенню до КП зниження концентрації ТБК-реактантів (табл. 1). Але відновлення пулу GSH реєстрували лише у групі тварин, які отримували збір “Фітоглюнор”. Достовірне по відношенню до ІК зниження рівня ТБК-реактантів на тлі застосування збору “Арфазетин” у сполученні зі зниженням (щодо показників ІК) вмістом GSH може свідчити про виснаження мембраних фосфоліпідів клітин, що є субстратами ПОЛ. Підтвердженням більш виразної протективної дії збору “Фітоглюнор” є також показник виживаності тварин, який склав у цій групі 81,8% на відміну від 72,7% у групі тварин, що отримували збір “Арфазетин” та 50% у групі контрольної патології (табл. 1).

ВИСНОВКИ

1. Застосування збору “Фітоглюнор” запобігає розвитку гострої інсульнівої недостатності, викликаної введенням алоксану, та підвищує виживаність тварин.

2. За протективною дією щодо відновлення метаболізму речовин алоксандіabetичних тварин збір “Фітоглюнор” перевищує ефективність референтного препарату збору “Арфазетин”.

3. В умовах гострої інсульнівої недостатності збір “Фітоглюнор” виявив виражену гепатопротекторну дію, яка реалізується за рахунок нормалізації глюкозного, білкового та ліпідного обмінів, а також виражених антиоксидантних властивостей.

4. Отримані дані обумовлюють доцільність подальшого вивчення збору “Фітоглюнор” з метою створення засобу для корекції обмінних порушень цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Кравченко В.М., Сахарова Т.С. *Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії: Навч.-метод. посіб. для вузів / Під ред. В.Ф.Десенко.* — Х.: Основа, 1996. — 432 с.
2. Медведь В.І., Грицай І.М. //Сучасна гастроентерологія. — 2004. — №1 (15). — С. 95-99.
3. Носов А.М. *Лекарственные растения.* — М: ЭКСМО-Пресс, 2000. — 350 с.
4. Полторак В.В., Горбенко Н.І. *Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В.Степанова.* — К., 2001. — С. 396-408.
5. Савич О.А., Славнов В.М., Марков В.В. //Ендокринологія. — 2004. — Т. 9, №2. — С. 134-139.
6. Стальная И.Д., Гаршишили Т.Г. *Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Современные методы в биохимии / Под ред. В.А.Ореховича.* — М.: Медицина, 1977. — С. 44-46.
7. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. //J. Laboratories Clinical Medicine. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.
8. Clarke B.F. *Gastrointestinal problems in diabetes mellitus / Textbook of Diabetes.* — London: Oxford Blackwell Scientific Publication, 1991. — Vol. 2. — P. 445-452.
9. Feldman M. *Pathophysiology of diabetes mellitus.* //Diabetes mellitus, ninth Edition, Indiana: Eli Lilly and Company. — 1998. — P. 28-43.
10. Giugliano D., Ctriello A., Paolisso G. //Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257-267.
11. Hartnett M., Elizabeth, Stratton Robert D., Browne Richard W. et al. //Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, №2. — P. 234-240.
12. Malaissi M.J. //Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 3527-3534.

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

Надійшла до редакції 11.07.2006 р.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОГО ПРЕПАРАТУ “ГЛІСУЛЬФАЗИД” ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

I.М.Грубник, П.Д.Пашнєв, П.П.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет; глісульфазид; таблетовані препарати; гіпоглікемічна активність; токсичність

Наведені результати з розробки та удосконалення складу і технології отримання цукрознижуючого препарату у формі таблеток. Досліджені фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості субстанції — глісульфазиду. Вивчено вплив виду і концентрації зволожувачів та допоміжних речовин на технологічні властивості таблеткових мас і показники якості одержаних таблеток. Запропоновано кишковорозчинне покриття із застосуванням водної дисперсії поліакрилатів. Досліджено гіпоглікемічну активність таблеток глісульфазиду порівняно із глібенкламідом. Встановлено, що при тривалому введенні запропонованій препарат краще, ніж глібенкламід нормалізує вміст цукру у крові діабетичних тварин. Дослідженнями гострої та хронічної токсичності в умовах введення препарату у високих дозах доведено його низьку токсичність. Нормальна антитоксична функція печінки наприкінці 6-ти місячного експерименту підтверджена патоморфологічними дослідженнями.

Цукровий діабет (ЦД) є надзвичайно поширеним захворюванням у світі. У 2000 р. на ЦД хворіло близько 175 мільйонів чоловік (4-5% усього населення планети), а у 2005 р. — близько 200-240 мільйонів, що свідчить про зростання захворюваності [7].

Вважається, що в Україні у теперішній час за офіційною статистикою нараховується понад один мільйон хворих на ЦД. Однак можна з впевненістю говорити про значно більшу кількість хворих у дійсності. Щодо розподілу захворювання по різних регіонах України, то найвища захворюваність реєструється у Києві, Київській та Донецькій областях. З одного боку, це результат крашої діагностики хвороби в цих регіонах, а з іншого — впливу більш несприятливих факторів довкілля [3].

Основною метою лікування діабету є компенсація порушень обміну речовин, попередження всіх

ускладнень захворювання, відновлення працездатності, соціальна адаптація хворих на ЦД та ін. [5].

Дієтотерапія є потужним лікувальним фактором, здатним іноді тривало регулювати ЦД без застосування медикаментозних засобів [1, 8].

Щодо медикаментозної терапії, то для хворих на інсульнозалежний ЦД важливими є пероральні цукрознижуючі препарати.

Метою наших досліджень було удосконалення технології гіпоглікемічного засобу таблеток “Глісульфазид” для лікування інсульнозалежного ЦД та дослідження його специфічної дії і токсичності.

Відомо, що вибір лікарської форми має величезне значення в реалізації процесів всмоктування діючих речовин, які визначаються фізико-хімічними та фармакотехнологічними властивостями, а також терапевтичною дозою лікарської речовини [6]. Саме вибір таблетованої лікарської форми

зумовлений рядом переваг таблеток перед іншими лікарськими формами: точністю дозування лікарської речовини, можливістю її варіювання, зручністю застосування, повною механізацією процесу виготовлення, економічністю та портативністю, що забезпечує зручність відпуску, зберігання та транспортування [4].

Тому наші роботи були спрямовані на створення саме таблетованого препарата на основі субстанції глісульфазиду, синтезованої на кафедрі органічної хімії під керівництвом професора В.П.Черних.

Матеріали та методи

Для розробки оптимальних технологічних параметрів і режимів одержання таблеток були вивчені кристалографічні характеристики та фармакотехнологічні показники 5 серій порошку глісульфазиду за методиками, описаними в ДФУ 1 вид.

Дослідження під мікроскопом МБІ-15 при збільшенні у 640 разів показали, що субстанція глісульфазиду представляє собою полідисперсний порошок кристаліч-

I.М.Грубник — асистент кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**Фармакотехнологічні та фізико-хімічні
властивості субстанції глісульфазиду**

Досліджувані параметри субстанції	Одиниці вимірювання	Показники
Насипний об'єм	мл	138,88±0,12
Насипна густина після ущільнення (m/V_{1250})	г/мл	0,8±0,06
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	58,8±3,9 (1,7±0,12)
Кут природного відкосу	град.	48±1,0
Пресуємість	Н	20±5,3
Сила виштовхування	МПа	12,0±0,96
Розпадання запресовки у воді	С	1380±16
Вміст вологи	%	0,8±0,28

Примітка: $n=5$, $P=95\%$

ної структури, частки якого мають ізометричну форму (у вигляді пластин різної геометричної форми). Здебільшого масу порошку складають частки довжиною від 50 мкм до 160 мкм і ширину від 25 мкм до 100 мкм. Поверхня часток дещо шорсткувата.

Результати та їх обговорення

Аналіз проведених мікроскопічних досліджень дає можливість припустити, що субстанція глісульфазиду завдяки складній поверхні часток має їх постійне зчеплення, а отже недостатні фармакотехнологічні показники, а саме плинність.

Результати вивчення фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей: плинність, кут природного відкосу, насипна густина та насипний об'єм, пресує-

мість, вміст вологи тощо наведені у табл. 1.

Аналіз фармакотехнологічних властивостей досліджуваної субстанції показав, що субстанція глісульфазиду має недостатні значення плинності, про що свідчить також кут природного відкосу та дрібнодисперсність часток порошку. Пресуємість субстанції також незадовільна.

Були проведені спроби одержання таблетованої лікарської форми методом прямого пресування з додаванням допоміжних речовин, що взмозі покращити плинність та пресуємість таблеткової маси.

Для розробки технології одержання таблеток "Глісульфазид" методом прямого пресування необхідно було із арсеналу допоміжних речовин вибрати такі, що забезпечують високий ступінь пресуємості, тобто достатню стійкість

одержаних таблеток до роздавлювання і оптимальний час їх розпадання. Окрім перелічених вимог для одержання таблеток методом прямого пресування необхідно, щоб таблеткова маса мала достатню плинність (не більше ніж 35-40 с / 100 г зразка). Всі ці показники можна покращити введенням до складу таблеткової маси таких допоміжних речовин як: цукор молочний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), крохмаль картопляний, кальцію стеарат.

Проведені дослідження показали, що плинність маси для таблетування з вмістом цукру молочного (50,0%), аеросилу (1%), МКЦ (5,7%), крохмалю картопляного (3,8%) та кальцію стеарата (1%) складає 30 с / 100 г, що є оптимальним для одержання якісних таблеток. Маса таблетки при цьому повинна складати 0,65 г. Однак використовувати таку значну кількість допоміжних речовин недоцільно. Тому подальші дослідження були спрямовані на поліпшення важливого показника таблеткової маси — плинність з мінімальною кількістю допоміжних речовин. З цією метою застосували метод вологого гранулювання.

Як показали попередні дослідження, для забезпечення оптимального часу розпадання до складу таблеток повинен входити крохмаль картопляний. Тому доцільним було зволоження маси для таблетування саме крохмальним клейстером. Кількість компонентів розраховували на масу таблетки, яка складає 0,29 г.

Експериментальні дані з вивчення впливу концентрації зв'я-

Таблиця 2

Результати вивчення фармакотехнологічних властивостей грануляту з крохмальним клейстером різної концентрації

Параметри	Одиниці вимірювання	Концентрація крохмального клейстера для одержання гранул, %		
		1	3	5
Об'ємна густина до/після утруски ($m/V_{1250}1250$)	г/мл	0,68±0,012/ 0,69±0,005	0,67±0,009/ 0,68±0,004	0,67±0,008/ 0,68±0,005
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	15,67±0,26 6,38±0,11	15,58±0,32 6,42±0,13	15,5±0,23 6,45±0,10
Пресуємість	Н	45±5,3	50±4,8	50±5,5
Сила виштовхування	МПа	10,0±1,2	9,8±1,0	9,7±0,96

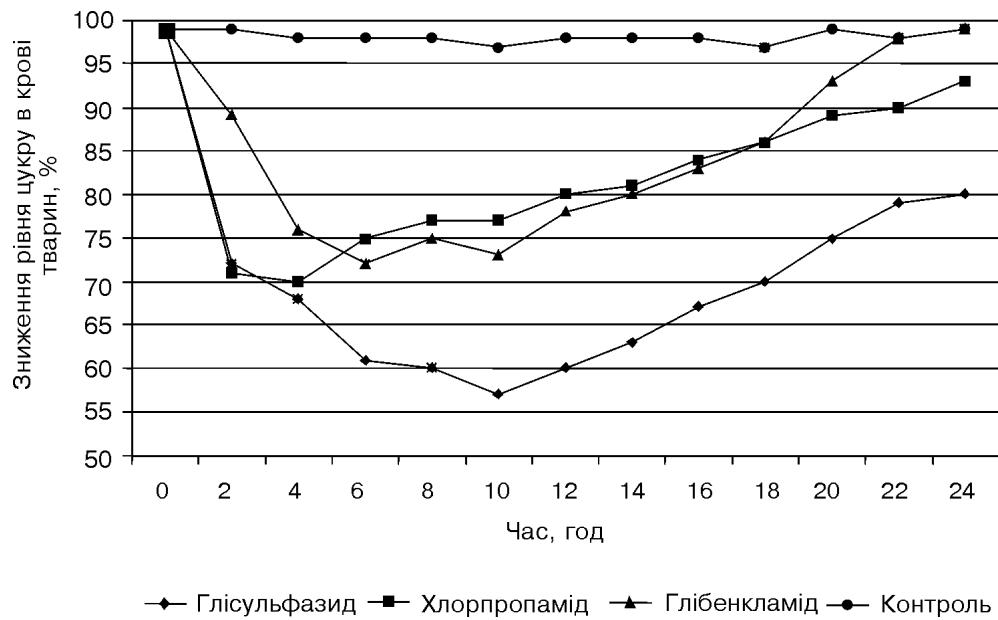


Рис. 1. Рівень глюкози у крові ін tactних кролів при одноразовому введенні глісульфазиду в порівнянні з іншими пероральними антидіабетиками, n=10

зуючої речовини на фармакотехнологічні властивості гранулятів та показники якості одержаних таблеток наведені в табл. 2.

Із табл. 2 видно, що технологічні показники гранул, одержаних з крохмальним клейстером різної концентрації, сильно не різняться між собою. Було досліджено час розпадання таблеток, одержаних на основі цього зволожувача різної концентрації.

Проведені дослідження показали, що час розпадання таблеток дещо збільшується з підвищеннем концентрації крохмального клейстера. Це обумовлюється тим, що зі збільшенням концентрації крохмального клейстера збільшується гельовий шар навколо часток гранул, що ускладнює проникнення води в таблетку. Таким чином, було встановлено, що 1% крохмальний клейстер забезпечує необхідні технологічні показники як таблеткової маси, так і таблеток, одержаних на її основі.

Однак подальші напрацювання таблеток для клінічних випробувань показали, що необхідно збільшити міцність таблеток, тобто стійкість таблеток до роздавлювання та стирання. З цією метою до складу таблеток було введено полівінілпіролідон (ПВП) як речовину з кращими зв'язуючи-

ми властивостями. Кількість зволожувача та його концентрацію визначали експериментальним шляхом. Були досліджені таблеткові маси, зволожені 5-20% розчинами ПВП. Встановлено, що оптимальною є 10% концентрація ПВП.

Крім того, у зв'язку з вологоадсорбційними властивостями субстанції виникла необхідність покриття таблеток захисною оболонкою. А проведені клінічні дослідження показали, що у ряді випадків таблетки викликають диспептичні явища. Виникла загальна необхідність нанесення на таблетки ентеросолюбільного покриття. Спочатку таблетки покривали кишковорозчинною плівкою на основі ацетилфталілцелюлози (АФЦ).

Однак застосування цього плівкоутворювача пов'язане зі створенням безпечних умов проведення технологічного процесу нанесення покриття на основі органічного розчинника — ацетону та спеціального обладнання для його уловлювання та регенерації. Тому було удосконалено склад і технологію нанесення кишковорозчинного покриття із застосуванням водної дисперсії Eudragit L 30 D-55 або її аналога Collicoat MAE 30 DP. Одержане на основі поліакрилату покриття масою 30 мг/таблетку задовільняє усім вимогам, які пред'являються

ДФУ 1 вид. до кишковорозчинних таблеткових лікарських форм.

Таким чином, на основі проведених досліджень було удосконалено склад і технологію одержання таблеток "Глісульфазид" по 0,25 г, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

Фармакологічні дослідження таблеток "Глісульфазид" проведенні на кафедрі біологічної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом доктора біологічних наук професора Л.М.Вороніної.

Специфічна активність таблеток "Глісульфазид" та їх гостра і хронічна токсичність вивчались порівняно з глікемічною активністю глібенкламіду, який найбільш широко застосовується в клініках для лікування цукрового діабету легкої та середньої тяжкості, перорального антидіабетика вітчизняного виробництва та хлорпропаміду (фірма "Polfa", Польща) — перорального гіпоглікемічного засобу — похідного сульфонілсечовини, механізм дії якої пов'язаний зі стимуляцією секреції інсуліну у клітинах підшлункової залози.

Одержані в результаті проведених досліджень дані представлені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, одноразове введення глісульфазиду здоровим

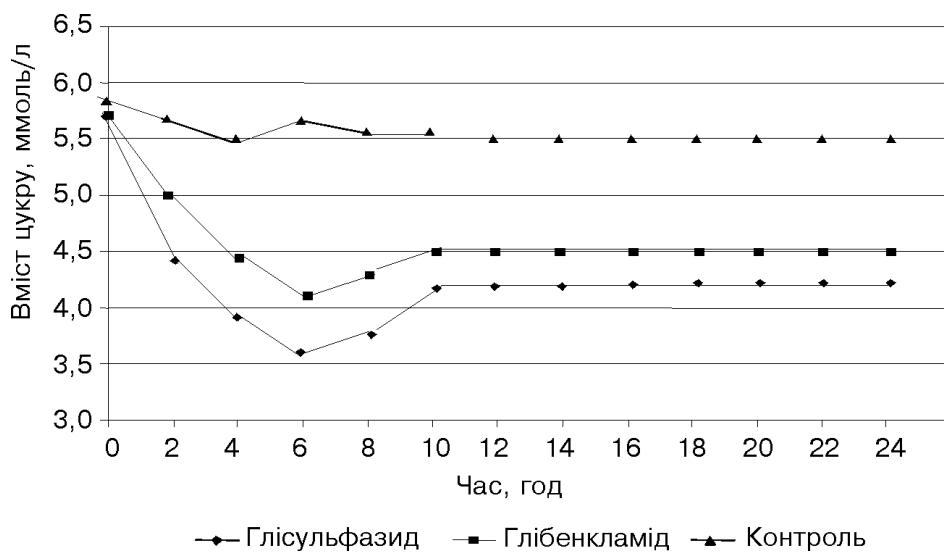


Рис. 2. Рівень цукру у крові здорових кролів при однократному введенні в порівнянні з глібенкламідом, n=10

кроликам вже через дві години викликало зниження концентрації глюкози у крові піддослідних тварин на 25% порівняно з початковим рівнем. Введення хлорпропаміду та глібенкламіду знижувало рівень цукру у крові через дві години після введення на 12,6% та 27% відповідно.

Через 4,6,8,10 та 12 годин після введення глісульфазиду зниження складало 34,3%, 40%, 41,3%, 46,2%, 45,4%.

Порівняльний аналіз гіпоглікемічної активності глісульфазиду, глібенкламіду, хлорпропаміду після одноразового введення показує, що найбільш високим цукрознижуючим ефектом володіє новий пероральний антидіабетик — глісульфазид. Це особливо наглядно проявляється через 6, 8 та 10 год після введення препарату.

Вивчення довготривалості дії глісульфазиду показало, що після одноразового введення вміст глюкози в крові наближається до початкового рівня через 30 год. Мінімальною ефективною дозою для глісульфазиду є 20 мг/кг. Однак гіпоглікемічна активність препарату в цій дозі виражена слабко.

Ефективною дозою для глісульфазиду є 50 мг/кг. Динаміка концентрації глюкози у крові здорових тварин при одноразовому введенні глісульфазиду порівняно з глібенкламідом представлена на рис. 2.

Через 2 год після введення процент зниження цукру у крові під впливом глісульфазиду склав 30,6%, під впливом глібенкламіду — 15,6%. Через 4 год зниження склало 41,8% та 30,7%, через 6 та 8 год — 48,1% і 38,8% та відповідно 43,5% і 32,2%.

Середнє зниження цукру крові за 24 год під впливом глісульфазиду склало 38,4%, під впливом глібенкламіду — 24,3%.

Гіпоглікемічна активність вичуваних препаратів при експериментальному алоксановому діабеті [2] у кролів досліджувалась як при однократному, так і при тривалому застосуванні.

Препарати вводили рег ос у дозі 50 мг/кг. При однократному введенні препаратів кров для аналізу брали через 2-10 та 24 год після введення. При тривалому застосуванні препарати вводили кожного дня о 9 годині ранку. Аналіз крові проводився один раз на 2-5 днів.

Порівняльна оцінка гіпоглікемічної активності глісульфазиду і глібенкламіду у тварин з експериментальним алоксановим діабетом показала, що глісульфазид при однократному введенні нормалізує вміст цукру у крові діабетичних кроликів протягом 8-10 год, в той час як глібенкламід, знижуючи концентрацію глюкози на 32,5%, не доводив її до нормальногорівня. При тривалому введенні глісульфазид раніше, ніж глібенкламід

мід нормалізує вміст цукру у крові діабетичних кроликів.

Для визначення гострої токсичноності використовували безпорошних білих щурів (n=35) та мишей (n=42). Препарат вводили перорально і внутрішньоочеревинно. LD₅₀ визначали за Кербером. Мишам препарат вводили у дозах 500-6000 мг/кг. При пероральному введенні жодна доза не була абсолютно смертельною. Тому LD₅₀ при пероральному введенні глісульфазиду мишам визначити не вдалось. При внутрішньоочеревинному введенні абсолютно смертельною дозою була доза 4000 мг/кг.

Для визначення гострої токсичноності на щурах глісульфазид вводили у дозах 1000-10000 мг/кг перорально, а при внутрішньоочеревинному введенні — 1000-6000 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні абсолютно смертельною дозою була доза 6000 мг/кг, LD₅₀ — 2917 мг/кг.

Визначення гострої токсичноності глісульфазиду на двох видах тварин підтвердило його низьку токсичність.

Проведені дослідження хронічної токсичноності на кролях та щурах показали також, що довготривале введення (протягом 6 міс.) різних доз глісульфазиду не викликало змін у добовій кількості сечі. Як до введення, так і на фоні довготривалого введення досліджуваного препарату добовий діур-

рез у піддослідних тварин коливався у межах 120-160 мл. Питома вага сечі на усіх етапах досліджень знаходилась у межах норми і складала у середньому 1,010-1,020. Білок у сечі тварин жодної групи знайдений не був.

Нормальна антитоксична функція печінки наприкінці 6-місячного експерименту підтверджена патоморфологічними дослідженнями. Не виявлено патологічних змін у

структурі печінкової паренхіми піддослідних тварин.

Таким чином, низька токсичність глісульфазиду підтверджується результатами гострого та хронічного експерименту в умовах введення препарату у високих дозах.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень оптимізовано раціональний склад і технологію одержан-

ня протидіабетичного препарату у вигляді таблеток.

2. Експериментально вивчено гіпоглікемічну активність і доведено, що в дозі 50 мг/кг досліджуваний пероральний антидіабетик має найбільш високий цукорознижуючий ефект.

3. Вивчено гостру та хронічну токсичність таблеток "Глісульфазид" та доведено, що препарат відноситься до практично нетоксичних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкін М.І. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Ефимов А.С. //Эндокринология. — 1996. — Т. 1, №1. — С. 64-72.
4. Пашинєв П.П., Крамаренко О.О. //Вісник фармації. — 2002. — №3 (31). — С. 51-54.
5. Полторак В.В., Горбенко Н.І. //Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3 (2). — С. 31-35.
6. Промислова технологія ліків: Підруч. у 2-х т. / За ред. В.І.Чуєшова. — Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 2. — 704 с.
7. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P.Z. //Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14, Suppl. S. — P. 1-85.
8. Howey D.C., Woodworth J.R., Bowsher R.R., Reviergo J. //Diabetologia. — 1997. — Vol. 40 (Suppl. 1). — Р. A354.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-88-52.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.07.2006 р.

Реферати



UDC 615.214.22:582.975:582.949.27:616-009.17
EFFICIACY AND TOLERANCE OF THE MENOVALEN COMBINED DRUG IN PATIENTS WITH ASTHENONEUROTIC SYNDROME ACCORDING TO THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIALS PHASE II

I.A.Zupanets, Ye.F.Grintsov, S.B.Popov, O.G.Kolousova

Asthenoneurotic syndrome (ANS) is a frequently occurring symptom complex, its appropriate treatment improves the state of patients. The clinical trials of Menovalen drug (phase II) in capsules produced by the joint-stock company scientific and manufacturing centre "Borschagovskiy chemical and pharmaceutical plant" (Ukraine) have been carried out in 120 patients with asthenoneurotic syndrome on the background of the 1st stage hypertension or vegeto-vascular dystonia of hypertension type. Patients of the main group (80 patients) took the drug studied, and "Persen" drug in dragees produced by "Lek" (Slovenia) was used in the group of comparison (40 patients). The dosage in both groups was 1 capsule/dragee 3 times a day. The therapy duration was 21 days. As a result of the treatment performed the state of the patients essentially improved, the anxiety index substantially decreased, a number of persons with sympatheticotonia decreased progressively. The number of the persons with eitonia increased, as well as the indexes of the blood pressure authentically decreased. Besides, the drugs had an anti-arrhythmic action. The possibility to use Menovalen for patients with the tendency to diarrhea has been found. Menovalen is well tolerated and it doesn't cause side effects. Menovalen efficacy corresponds to the reference drug and it is recommended for a wide application.

УДК 615.214.22:582.975:582.949.27:616-009.17
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА "МЕНОВАЛЕН" У БОЛЬНЫХ С АСТЕНО-НЕВРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ІІ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

И.А.Зупанец, Е.Ф.Гринцов, С.Б.Попов, О.Г.Колоусова

Астено-невротический синдром (АНС) — часто встречающийся симптомокомплекс, адекватное лечение которого улучшает состояние больных. Клинические испытания препарата "Меновален" (ІІ фаза) (капсулы) производства ЗАО НПЦ "Борщаговский ХФЗ" были проведены на 120 больных с АНС на фоне гипертонической болезни І стадии или вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу. Больные основной группы (80 человек) принимали исследуемый препарат, а в группе сравнения (40 человек) использовали препарат "Персен" (драже) производства фирмы "Lek" (Словения). Дозировка в обеих группах — по 1 капсуле/драже 3 раза в день. Курс лечения — 21 день. В результате проведенного лечения состояние больных значительно улучшилось, существенно снизился показатель индекса тревоги, прогрессирующее уменьшилось число лиц с симпатикотонией и увеличилось — с эйтонией, а также достоверно снизились показатели артериального давления. Кроме того, препараты оказывали антиаритмическое действие. Установлена возможность применения исследуемого препарата "Меновален" у пациентов с наклонностью к послаблению стула. Меновален хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов. По эффективности меновален сопоставим с препаратом сравнения и рекомендован к широкому применению.

UDC 616.12-008.46-085.22-07
THE PREVALENCE OF CARBOHYDRATES METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.K.Grin, Ye.N.Nalotova, O.V.Melnik

Arterial hypertension (AH) is revealed in 25-30% of the adult population in the economically developed countries including Ukraine. Cardiovascular catastrophes stipulated by AH in a great deal determine the structure of mortality. Nowadays the attention of researchers is riveted on the search of metabolic disorders, which are characteristic for cardiovascular pathology. This makes the search of etiologic factors and links of pathogenesis of AH extremely actual because it can lead to the determination of new pathways of its effective pharmacotherapy. The article presents the own data about the prevalence of diabetes mellitus type II (DM II) and insulin resistance (IR) in patients with a primary AH. It has been found that carbohydrates metabolism disorders are marked in 48.3% of the patients suffering from the primary AH. And DM type II and IR were revealed in 26.8% and 73.2% of the cases respectively. The carbohydrates metabolism disorders were marked the most frequently in women — 67 (59.8%) of the patients, as well as in persons older than 50 years — 96 patients (85.7%).

УДК 616.12-008.46-085.22-07
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.К.Гринь, Е.Н.Налётова, О.В.Мельник

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 25-30% взрослого населения в экономически развитых странах, включая Украину. Сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные АГ, во многом определяют структуру смертности. Последнее время внимание исследователей приковано к поиску метаболических нарушений, характерных для сердечно-сосудистой патологии. Это делает поиск этиологических факторов и звеньев патогенеза АГ чрезвычайно актуальным, т.к. сможет привести к определению новых путей её эффективной фармакотерапии. В статье представлены собственные данные о распространенности сахарного диабета ІІ типа (СД ІІ) и инсулинорезистентности (ИР) у больных с первичной АГ. Установлено, что нарушения обмена углеводов отмечаются у 48,3% больных, страдающих первичной АГ. При этом СД ІІ типа и ИР выявлялись в 26,8% и 73,2% случаев соответственно. Наиболее часто нарушения обмена углеводов отмечались у женщин — 67 (59,8%) больных, а также у лиц старше 50 лет — 96 больных (85,7%).

UDC 616-001.8-092:611.811.013

TRANSPLANTATION OF EMBRYONAL NEURAL STEM CELLS FOR TREATING CEREBRAL HYPOXIC-ISCHEMIC DAMAGE

A.V.Dunaevskaya

In spite of a deeper understanding of the pathogenesis of cerebral hypoxic-ischemic damage, no essential decrease of morbidity and the distant complications severity of cerebral hypoxia/ischemia are observed. There is a growing interest in the therapeutic potential of neural stem cells for treating insults, traumas, hypoxic-ischemic encephalopathies and other dysfunctions of the central nervous system. The experimental data obtained allow to suggest that human NSC might be capable of replacing some neural cell populations lost during hypoxic-ischemic damage. In our review we have covered the aspects of the nervous stem cell biology while using it in cerebral hypoxic-ischemic damage and other degenerative CNS diseases.

УДК 616-001.8-092:611.811.013

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК ЭМБРИОНАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА

А.В.Дунаевская

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза гипоксически-ишемического повреждения мозга, не наблюдается существенного снижения заболеваемости и тяжести отдаленных последствий церебральной гипоксии/ишемии. Растет интерес к терапевтическому потенциалу стволовых нервных клеток для терапии инсультов, травм, гипоксически-ишемических энцефалопатий и других дисфункций центральной нервной системы. Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что эмбриональные нервные клетки человека могут заменить часть популяции нервных клеток, потерянных во время гипоксически-ишемического повреждения. В нашем обзоре мы осветили аспекты биологии нервной стволовой клетки применительно к ее использованию при гипоксически-ишемическом повреждении мозга и других дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы.

UDC 616.857-616-073.97

NICERGOLINE (SERMION) APPLICATION FOR PREVENTION OF MIGRAINE ATTACKS

V.S.Mertsalov, I.V.Reminyak, I.T.Slusarenko, A.V.Babkin

The materials of studying the efficacy and tolerance of Sermion drug for prevention of acute migraine attacks have been presented. It is necessary to have a course of a preventive treatment besides stopping the acute attacks of migraine in the case of heavy or frequent attacks (more than 3 times a month). A course treatment with Sermion (Nicergoline) drug is the most available in this case. The results of clinical trials allow to conclude that Sermion helps to improve the clinical status and bioelectrical brain activity in patients with migraine. Sermion is well-tolerated in the dose of 10 mg three times a day. No side effects and/or reactions connected to its administration have been registered during the course of investigation.

УДК 616.857-616-073.97

ПРИМЕНЕНИЕ НИЦЕРГОЛИНА (СЕРМИОНА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

В.С.Мерцалов, И.В.Реминяк, И.Т.Слюсаренко, А.В.Бабкин

Представлены материалы по изучению эффективности и переносимости препарата "Сермион" для профилактики острых приступов мигрени. Помимо купирования острых приступов мигрени в случаях тяжелого течения приступа либо частых (более 3 раз в месяц) приступов необходимо проведение профилактического лечения. В этом качестве наиболее адекватным представляется курсовое лечение препаратом "Сермион" ("Ницерголин"). Результаты клинических испытаний позволяют сделать вывод, что сермион способствует улучшению клинического статуса и биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с мигренью. При дозе 10 мг трижды в день сермион хорошо переносится. Во время проведения исследования не зарегистрировано побочных явлений и/или реакций, связанных с его применением.

UDC 616.342-002-06:616.839-008.615.217-036.2-057.875
CORRECTION OF THE VEGETATIVE DYSFUNCTION IN STUDENTS WITH THE DUODENAL PEPTIC ULCER

A.V.Blagoveshchenskaya

The therapeutic efficiency of Adaptol drug included into the traditional anti-ulcer therapy of students with the duodenal peptic ulcer, who had a diagnosis of the vegetative dysfunction, has been studied. While researching the state of VNS a direction of vegetative disorders revealed the tonus domination of the VNS parasympathetic section; it is confirmed by the increased vegetative reactivity, insufficient vegetative maintenance of the activity, parasympathetic direction of the vegetative tonus, especially in the digestive system. A positive influence of the drug on the subjective vegetative symptoms has been proven, their frequency after the treatment differed authentically from the frequency registered in the group of patients treated traditionally. The improvement of the vegetative indexes of restoration in the vegetative equilibrium (VT, VPA), the absence of side-effects, a good tolerance and availability of treatment have been stated in patients treated by the therapy offered. This stipulates the expedience of including Adaptol in the therapy's course of the students with a duodenal ulcer that had the signs of the vegetative dysfunctions.

УДК 616.342-002-06:616.839-008.615.217-036.2-057.875
КОРРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У СТУДЕНТОВ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЇ КИШКИ

А.В.Благовещенская

Изучена терапевтическая эффективность препарата "Адаптол", который был включен в традиционную противоязвенную терапию студентов с пептической язвой двенадцатиперстной кишки, у которых были диагностированы вегетативные расстройства. При тщательном исследовании состояния ВНС направление вегетативных расстройств выявило доминирование тонуса парасимпатического отдела ВНС, свидетельством которого были повышенная вегетативная реактивность, недостаточное вегетативное обеспечение деятельности, парасимпатическая направленность вегетативного тонуса, особенно в пищеварительной системе. Доказано позитивное влияние препарата на субъективные вегетативные симптомы, частота выявления которых после лечения достоверно отличалась от частоты, зарегистрированной в группе пациентов, которые лечились традиционно. Также у больных, которые получали предложенную терапию, установлено улучшение вегетативных показателей (ВТ, ВОД), возобновление вегетативного равновесия, отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость и доступность лечения. Указанное обуславливает целесообразность включения адаптоля в схему терапии студентов с дуоденальной язвой, у которых выявлены признаки вегетативной дисфункции.

UDC 616.12-008.331.1-085.225.2

THE 24-HOUR MONITORING OF BLOOD PRESSURE FOR ESTIMATING THE EFFICIENCY IN ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT INCLUDING THE SUBSTITUTION HORMONOTHERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

S.V.Nalyotov, V.Ya.Berenfus

The purpose of this work was the estimation of efficiency for the complex antihypertensive therapy including the substitution hormonotherapy in women of the postmenopausal period by the 24-hour monitoring of blood pressure (BPM). Two groups of women suffering from the essential hypertension (AH) of the I-II stage in the postmenopause period took part in the research. Estradiol valerate was added to the standard pharmacotherapy in the group under research. The duration of the therapy was 8 weeks. The generally accepted indexes of BPM were analyzed. The results obtained allow concluding that the pharmacotherapy with estradiol valerate gives an antihypertensive action more effectively than the standard treatment in women with AH in the postmenopausal period. It reveals in the reliable decrease of the integral indexes of the organism's loading by pressure, decrease of the blood pressure variability; it has a positive influence not only on the course but on the prognosis of the disease as well.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

СУТОЧНИЙ МОНІТОРІНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ДАВЛЕННЯ В ОЦЕНКЕ ЕФФЕКТИВНОСТІ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУ ГОРМОНАЛЬНУ ТЕРАПІЮ, У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

С.В.Налётов, В.Я.Беренфус

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности комплексной антигипертензивной терапии, включающей заместительную гормональную терапию, у женщин в постменопаузальном периоде при помощи суточного мониторинга артериального давления (ДМАТ). В исследовании принимало участие 2 группы женщин в постменопаузе, страдающих эссенциальной гипертензией (АГ) I-II стадии. В исследуемой группе к стандартной фармакотерапии был добавлен эстрadiола валерат. Продолжительность лечения составила 8 недель. Анализировались общепринятые показатели ДМАТ. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у женщин с АГ в постменопаузальном периоде фармакотерапия, включающая эстрadiола валерат, более эффективно обеспечивает антигипертензивное действие, чем стандартное лечение. Это проявляется в достоверном снижении интегральных показателей нагрузки организма давлением, снижении вариабельности АД, что оказывает положительное влияние не только на течение, но и на прогноз заболевания.

UDC 615.272.4.03

HYPOLIPIDEMIC THERAPY AND THE QUALITY OF LIFE: THE PHARMACOECONOMIC ASPECTS
I.I.Yermakovich, V.A.Chernyshov, Yu.V.Korzh

The influence of the contemporary hypolipidemic therapy on the quality of life of the patients with the coronary atherosclerosis from the point of view of the evident medicine together with the side effects of hypolipidemic drugs affected this value has been reviewed. Among the contemporary hypolipidemic drugs much attention is paid to the most widespread classes, such as statins and fibrates. The hypolipidemic properties and the mechanisms of action of these drugs, as well as dynamics of some lipid metabolism values due to the therapy are given. Based on the results of the long-term multi-center trials the influence of the hypolipidemic therapy on patients' prognosis is discussed. The data about the influence of hypolipidemic drugs on the sensitivity of peripheral tissues to insulin and their efficacy in the primary and secondary prevention of cardio-vascular complications in patients with diabetes mellitus of type 2 are presented. The non-lipid-related effects of statins and fibrates and their role in the improvement of the quality of patients' life are taken a certain place in the review. The main side effects of the hypolipidemic therapy, which can decrease the quality of patients' life are also elucidated. The pharmaco-economic advantages of the efficacy of hypolipidemic drugs compared with other interventions while treating atherosclerosis and its complications have been demonstrated. The question of the optimal choice of hypolipidemic drugs based on pharmaeconomics has been considered.

УДК 615.272.4.03

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
И.И.Ермакович, В.А.Чернышов, Ю.В.Корж

Освещено влияние современной гиполипидемической терапии на качество жизни больных коронарным атеросклерозом с позиций доказательной медицины и с учетом влияния на этот показатель побочных эффектов гиполипидемических препаратов. Из современных гиполипидемических препаратов внимание удалено наиболее распространенным классам — статинам и фибраторам. Представлены гиполипидемические свойства и механизмы действия этих препаратов, динамика отдельных показателей липидного обмена под влиянием лечения. На основании результатов длительных многоцентровых исследований обсуждается влияние гиполипидемической терапии на прогноз жизни больных. Приводятся данные о влиянии гиполипидемических средств на чувствительность периферических тканей к инсулину и их эффективности в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. Определенное место в обзоре отводится плеядотропным эффектам статинов и фибраторов, их роли в улучшении качества жизни больных. Также освещаются наиболее важные побочные эффекты гиполипидемической терапии, которые могут снижать качество жизни пациентов. Продемонстрированы фармакоэкономические преимущества эффективности гиполипидемических средств по сравнению с другими вмешательствами при лечении атеросклероза и его осложнений. Рассмотрен вопрос об оптимальном выборе гиполипидемических средств с точки зрения фармакоэкономики.

UDC 615.217.34:339.133.017

SEGMENTATION OF NOOTROPIC DRUGS USERS

Z.N.Mnushko, Ye.A.Kondakova

In the conditions of the growing competition, exceeding of demand over supply and decreasing the purchasing power of the majority of the Ukrainian population the problems of market segmentation are key ones while organizing the marketing work of domestic pharmaceutical enterprises. The article reviews the segmentation of nootropic drugs users. The main segment of such drug users has been revealed. The general consumers' preferences, as well as the market behaviour of various groups of users have been studied. The responders' attitude to nootropic drugs and the main criteria of their choice have been determined. The data obtained in the research can be used by pharmaceutical enterprises with the purpose of substantiation of the necessary marketing strategy, for decision making in developing medications, their manufacture and promotion to the market according to the chosen segments of the market.

УДК 615.217.34:339.133.017

СЕГМЕНТИРОВАНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ
З.Н.Мнушко, Е.А.Кондакова

В условиях усиления конкурентной борьбы, превышения предложения над спросом и снижения покупательной способности значительной части населения Украины проблемы сегментации рынка являются ключевыми при организации маркетинговой работы отечественных фармацевтических предприятий. В данной работе проведена сегментация потребителей лекарственных средств ноотропного действия. Выявлен основной сегмент потребителей исследуемых препаратов. Изучены общие потребительские предпочтения, а также рыночное поведение разнообразных групп потребителей. Определено отношение респондентов к ноотропным препаратам и основные критерии выбора исследуемых лекарственных средств. Данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы фармацевтическими предприятиями с целью обоснования необходимой маркетинговой стратегии, для принятия решений по разработке лекарственных препаратов, их производства и продвижения на рынок согласно выделенным сегментам рынка.

UDC 615.322:615.454.16.014.24:615.233
THE STUDY OF SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF "BRONCHOPHYTE" COMPOUND TINCTURE
 Yu.G.Piskovatsky, L.I.Vishnevskaya, V.A.Georgiyants, A.G.Chistyakov

The problem of broncho-pulmonary tract treatment is an actual one both in Ukraine and in the whole world. One of the promising directions of new drugs development is the research of natural substances and creation of new competitive drugs on their basis. The present paper gives the results of studying an anti-tussive effect of a new drug — "Bronchophyte" compound tincture — in cases of the acute experimental bronchitis in guinea pigs. The reference drug was a well-known liquid drug — "Bronchicum" elixir produced by "Nattermann" firm (Germany). The planimetric characteristics of "Bronchophyte" effect in the model of the acute bronchitis show that its anti-tussive effect is even more apparent than the one of the reference drug. The results obtained allow forecasting the perspectiveness of the further clinical trials of "Bronchophyte" with the aim of its application in bronchopulmonary tract diseases therapy.

УДК 615.322:615.454.16.014.24:615.233
ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ СЛОЖНОЙ "БРОНХОФИТ"
 Ю.Г.Писковатский, Л.И.Вишневская, В.А.Георгиянц, А.Г.Чистяков

Проблема лечения заболеваний бронхолегочного тракта является актуальной в Украине и во всем мире. Перспективным направлением поиска новых препаратов есть исследование природных субстанций и создание на их основе конкурентоспособных лекарственных средств. В работе приведены результаты изучения противокашлевого действия нового препарата — настойки сложной "Бронхофит" при остром экспериментальном бронхите у морских свинок. Препаратором сравнения служило известное жидкое лекарственное средство эликсир "Бронхиум", производства фирмы "Nattermann" (Германия). По планиметрическим показателям на модели острого бронхита разработанный препарат "Бронхофит" проявляет выраженное противокашлевое действие, которое несколько превышает таковое у препарата сравнения. Полученные результаты позволяют прогнозировать перспективность дальнейших клинических испытаний "Бронхофита" с целью использования для терапии заболеваний бронхолегочного тракта.

UDC 615.9:615.454.2:615.32
THE STUDY OF ALLERGIZATING PROPERTIES OF POLYNPHEN SUPPOSITORIES
 L.V.Yakovleva, Ye.B.Lenitskaya, A.V.Zaychenko

Because of the limited assortment of domestic medications of natural origin indicated for the treatment of inflammatory diseases of prostate including chronic prostatitis the scientists of the Drug Pharmacy Department of the NUPha have developed Polyphen suppositories on the basis of the products of apiculture. Polyphen suppositories have shown a high anti-inflammatory and prostate-protective activity in different models of prostatitis during the pre-clinical studies. According to the modern requirements to the research of new drugs we have studied potential allergogenic properties of suppositories. It has been proven that Polyphen suppositories do not reveal allergizing effect both in "conjunctival sample" test in vivo and in indirect degranulation reactions in mastocytes in vitro in animals.

УДК 615.9:615.454.2:615.32
ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ "ПОЛИНФЕН"
 Л.В.Яковлева, Е.Б.Леницкая, А.В.Зайченко

В связи с ограниченным ассортиментом отечественных лекарственных средств природного происхождения, предназначенных для лечения воспалительных заболеваний предстательной железы, в т.ч. хронических простатитов, учеными кафедры аптечной технологии лекарств НФаУ на основе продуктов пчеловодства, разработаны суппозитории "Полинфен". В ходе доклинических исследований на различных моделях простатита суппозитории "Полинфен" показали высокую противовоспалительную и простатопротекторную активность. В соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к изучению новых лекарств, нами были изучены потенциальные аллергогенные свойства суппозиториев. Установлено, что суппозитории "Полинфен" не проявляют аллергизирующего эффекта как в тестах "конъюнктивальная проба" in vivo, так и в реакциях непрямой дегрануляции тучных клеток in vitro на животных.

UDC 615.28:615.322:582.632.1

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF LIQUID EXTRACTS FROM THE BUDS AND LEAVES OF BIRCH AND THE LOTIONS ON THEIR BASIS

Ye.V.Rekhletskaya, T.G.Kalinyuk, S.V.Volbin, I.M.Kushnir

The research results of the microbiological activity of the liquid extracts from the buds and leaves of birch and the lotions on their basis are given. It has been found that the liquid extracts studied reveal a high antimicrobial and antifungal activity and are the promising agents for further development of medicines on their basis. The microbiological activity of the lotions based on the liquid extracts developed has been studied comparing with the "Zynerit" lotion (Yamanouchi, Netherlands). It has been found that the activity of the examined lotions against *S. aureus* and *S. epidermidis* is not less than the activity of "Zynerit". The lotions under research show less activity against *Str. faecalis*, but in comparison to "Zynerit" have a high activity against *Candida albicans*. The results obtained testify that the lotions based on the liquid extracts from the buds and leaves of birch can be used as effective and inexpensive antimicrobial and antifungal medicines for the external treatment of many infectious diseases.

УДК 615.28:615.322:582.632.1

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ЖИДКИХ ЭКСТРАКТОВ ПОЧЕК И ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ И ЛОСЬОНОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Е.В.Рехлецкая, Т.Г.Калинук, С.В.Вольбин, И.М.Кушнир

Приведены результаты исследования микробиологической активности жидких экстрактов почек и листьев березы бородавчатой и лосьонов на их основе. Установлено, что исследуемые жидкие экстракты проявляют высокую антимикробную и противогрибковую активность и являются перспективными для разработки лекарственных средств на их основе. Изучена микробиологическая активность лосьонов на основе разработанных жидких экстрактов в сравнении с лосьоном "Зинерит" ("Yamanouchi", Нидерланды). Установлено, что исследуемые лосьоны не менее активны относительно *S. aureus* и *S. epidermidis*, чем препарат сравнения, уступают по активности относительно *Str. faecalis* в отличие от препарата сравнения, высоко активны относительно *Candida albicans*. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования лосьонов с жидкими экстрактами почек и листьев березы как эффективных и недорогих антимикробных и противогрибковых средств для наружного лечения многих инфекционных заболеваний.

UDC 615.322:615.27:616.379-008.64

THE INFLUENCE OF FITOGLUNOR PHYTOCOMPOSITION ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF METABOLISM AND FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN ALLOXAN-DIABETIC RATS

Ye.Yu.Koshevaya

It has been proven on the alloxan diabetes mellitus model in rats that the use of "Fitoglunor" phytocomposition in preventive and therapeutic course prevents the development of acute insulin insufficiency and increases the survivability of animals. As a result of the long-term intake of the phytocomposition "Fitoglunor" increases the tolerance of the experimental animals to glucose, reduces the metabolic properties, namely basal glycemia levels cholesterol, β -lipoproteins and urea decrease, and protein concentration increases in the blood serum of experimental rats. "Fitoglunor" phytocomposition exceeds "Arfazetin" phytocomposition in its efficiency. "Fitoglunor" phytocomposition shows a marked hepatoprotective action, which decreases the activity of Al-At and Ac-At enzymes, normalizes the synthesis of glycogen and decreases the mass coefficient of the liver to intact control values. The marked antioxidant properties are in the basis of the hepatoprotective action of the phytocomposition. The data obtained stipulate the expediency of further research of Fitoglunor phytocomposition with the purpose of creating a drug for correction of metabolism disorders of diabetes mellitus.

УДК 615.322:615.27:616.379-008.64

ВЛИЯНИЕ СБОРА "ФИТОГЛЮНОР" НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

Е.Ю.Кошевая

На модели аллоксанового диабета у крыс установлено, что применение сбора "Фитоглюнор" в профилактико-лечебном режиме предупреждает развитие острой инсулиновой недостаточности и увеличивает выживаемость животных. В результате длительного введения сбора "Фитоглюнор" повышается толерантность экспериментальных животных к глюкозе, восстанавливаются метаболические процессы: снижаются уровни базальной гликемии, холестерина, β -липопротеидов, мочевины и повышается концентрация белка. По эффективности сбор "Фитоглюнор" превышает сбор "Арфазетин". Сбор "Фитоглюнор" проявляет выраженное гепатопротекторное действие, которое проявляется снижением активности ферментов Ал-Ат и Ас-Ат, нормализацией синтеза гликогена и снижением массового коэффициента печени до значений интактного контроля. Установлено, что в основе гепатопротекторного действия препарата лежат выраженные антиоксидантные свойства. Полученные данные обуславливают целесообразность дальнейшего изучения сбора "Фитоглюнор" с целью создания препарата для коррекции обменных нарушений при сахарном диабете.

UDC 615.322:612.546.47:615.37

THE FORMULATION IMPROVEMENT FOR OBTAINING HYPOGLYCEMIC DRUG GLISULFASIDE AND RESEARCH OF ITS PHARMACOLOGICAL ACTION

I.M.Grubnik, P.D.Pashnev, P.P.Pashnev

The results in developing and improving the composition and formulation of obtaining a hypoglycemic drug in the form of tablets are presented. The pharmacotechnological and physical and chemical properties of the substance — Glisulfaside — have been investigated. The effect of the type and concentration of humectants and auxiliary substances on the technological properties of the tablet masses and the quality indexes of the tablets obtained has been studied. An intestine-soluble coating using aqueous dispersion of polyacrylates has been offered. A hypoglycemic activity of Glisulfaside tablets comparing with Glibenclamide has been investigated. It has been found that the drug offered normalizes the sugar content better than Glibenclamide in the blood of the diabetic animals. Its low toxicity has been proven by the research of acute and chronic toxicity in the conditions of this drug's introduction in high doses. The normal antitoxic function of the liver in the end of the 6 months experiment has been confirmed by pathomorphological research.

УДК 615.322:612.546.47:615.37

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА "ГЛИСУЛЬФАЗИД" И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

И.М.Грубник, П.Д.Пашнев, П.П.Пашнев

Представлены результаты по разработке и усовершенствованию состава и технологии получения сахароснижающего препарата в форме таблеток. Исследованы фармакотехнологические и физико-химические свойства субстанции — глисульфазида. Изучено влияние вида и концентрации увлажнителей и вспомогательных веществ на технологические свойства таблеточных масс и показатели качества полученных таблеток. Предложено кишечнорастворимое покрытие с применением водной дисперсии поликарилатов. Исследована гипогликемическая активность таблеток "Глисульфазид" по сравнению с глибенкламидом. Установлено, что при длительном введении предложенный препарат лучше глибенкламида нормализует содержание сахара в крови диабетических животных. Исследованиями острой и хронической токсичности в условиях введения препарата в высоких дозах доказана его низкая токсичность. Нормальная антитоксическая функция печени в конце 6-ти месячного эксперимента подтверждена патоморфологическими исследованиями.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

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

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

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

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

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

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

4.4. Висновки.

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

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

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

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

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

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

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

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

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

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

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

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад: Прохватило Е.И. // Тез. докл. конф. 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: Автoref. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

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

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

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

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

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

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

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

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

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

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

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

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

Літературний редактор
Комп'ютерна верстка
Перекладач
Ілюстративний матеріал

А.Л. Краснікова
О.М.Білинська
О.Ю.Гурко
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@ukrfia.kharkov.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

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

Підписано до друку 28.09.2006 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

ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ “МЕНОВАЛЕН”
У ХВОРІХ З АСТЕНО-НЕВРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ II ФАЗИ
КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

I.А.Зупанець, Є.Ф.Грінцов, С.Б.Попов, О.Г.Колоусова 4-8

ПОШИРЕНІСТЬ ПОРУШЕНЬ ОБМІNU ВУГЛЕВОДІV У ХВОРІХ
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

В.К.Гринь, О.М.Нальотова, О.В.Мельник 9-11

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КЛІТИН ЕМБРІОНАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ В ЛІКУВАННІ
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕНЬ МОЗКУ

А.В.Дунаєвська 12-15

ЗАСТОСУВАННЯ НІЦЕРГОЛІНУ (СЕРМІОНУ) ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ
НАПАДІВ МІГРЕНІ

В.С.Мерцалов, І.В.Реміняк, І.Т.Слюсаренко, А.В.Бабкін 16-20

КОРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У СТУДЕНТІВ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ
ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

А.В.Благовещенська 21-24

ДОБОВИЙ МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ
ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ЗАМІСНУ ГОРМОНАЛЬНУ
ТЕРАПІЮ, ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ

С.В.Нальтов, В.Я.Беренфус 25-28

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ

І.І.Єрмакович, В.А.Чернишов, Ю.В.Корж 29-34

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

СЕГМЕНТУВАННЯ СПОЖИВАЧІV ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІV НООТРОПНОЇ ДІЇ

З.М.Мнушко, Є.О.Кондакова 35-40

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЙКИ
СКЛАДНОЇ “БРОНХОФІТ”

Ю.Г.Пісковацький, Л.І.Вишневська, В.А.Георгіянц, О.Г.Чистяков 42-44

ВИВЧЕННЯ АЛЕРГІЗУВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЙ “ПОЛІНФЕН”

Л.В.Яковлєва, О.Б.Леницька, Г.В.Зайченко 45-47

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ РІДКИХ
ЕКСТРАКТІV БРУНЬОК I ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ ТА ЛОСЬБОНІV
НА ЇХ ОСНОВІ

О.В.Рехлецька, Т.Г.Калинюк, С.В.Вольбін, І.М.Кушнір 48-50

ВПЛИВ ЗБОРУ “ФІТОГЛЮНОР” НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗMU

ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІV В УМОВАХ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

О.Ю.Кошова 51-55

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОГО ПРЕПАРАТУ

“ГЛІСУЛЬФАЗІД” ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

І.М.Грубник, П.Д.Пашнєв, П.П.Пашнєв 56-60

РЕФЕРАТИ

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІV ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ

“КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” 69-70

CONTENTS

EFFICIACY AND TOLERANCE OF THE MENOVALEN COMBINED DRUG IN PATIENTS WITH ASTHENONEUROTIC SYNDROME ACCORDING TO THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIALS PHASE II I.A.Zupanets, Ye.F.Grintsov, S.B.Popov, O.G.Kolousova	4-8
THE PREVALENCE OF CARBOHYDRATES METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION V.K.Grin, Ye.N.Nalotova, O.V.Melnik	9-11
TRANSPLANTATION OF EMBRYONAL NEURAL STEM CELLS FOR TREATING CEREBRAL HYPOXIC-ISCHEMIC DAMAGE A.V.Dunaevskaya	12-15
NICERGOLINE (SERMION) APPLICATION FOR PREVENTION OF MIGRAINE ATTACKS V.S.Mertsalov, I.V.Reminyak, I.T.Slusarenko, A.V.Babkin	16-20
CORRECTION OF THE VEGETATIVE DYSFUNCTION IN STUDENTS WITH THE DUODENAL PEPTIC ULCER A.V.Blagoveshchenskaya	21-24
THE 24-HOUR MONITORING OF BLOOD PRESSURE FOR ESTIMATING THE EFFICIENCY IN ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT INCLUDING THE SUBSTITUTION HORMONOTHERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN S.V.Nalyotov, V.Ya.Berenfus	25-28
HYPOLIPIDEMIC THERAPY AND THE QUALITY OF LIFE: THE PHARMACOECONOMIC ASPECTS I.I.Yermakovich, V.A.Chernyshov, Yu.V.Korzh	29-34
SEGMENTATION OF NOOTROPIC DRUGS USERS Z.N.Mnushko, Ye.A.Kondakova	35-40
THE STUDY OF SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF "BRONCHOPHYTE" COMPOUND TINCTURE Yu.G.Piskovatsky, L.I.Vishnevskaya, V.A.Georgiyants, A.G.Chistyakov	42-44
THE STUDY OF ALLERGIZATING PROPERTIES OF POLYNPHEN SUPPOSITORIES L.V.Yakovleva, Ye.B.Lenitskaya, A.V.Zaychenko	45-47
THE STUDY OF ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF LIQUID EXTRACTS FROM THE BUDS AND LEAVES OF BIRCH AND THE LOTIONS ON THEIR BASIS Ye.V.Rekhletskaya, T.G.Kalinyuk, S.V.Volbin, I.M.Kushnir	48-50
THE INFLUENCE OF FITOGLUNOR PHYTOCOMPOSITION ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF METABOLISM AND FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN ALLOXSAN-DIABETIC RATS Ye.Yu.Koshevaya	51-55
THE FORMULATION IMPROVEMENT FOR OBTAINING HYPOGLYCEMIC DRUG GLISULFASIDE AND RESEARCH OF ITS PHARMACOLOGICAL ACTION I.M.Grubnik, P.D.Pashnev, P.P.Pashnev	56-60

СОДЕРЖАНИЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА "МЕНОВАЛЕН" У БОЛЬНЫХ С АСТЕНО-НЕВРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ И.А.Зупанец, Е.Ф.Гринцов, С.Б.Попов, О.Г.Колоусова	4-8
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В.К.Гринь, Е.Н.Налётова, О.В.Мельник	9-11
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК ЭМБРИОНАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА А.В.Дунаевская	12-15
ПРИМЕНЕНИЕ НИЦЕРГОЛИНА (СЕРМИОНА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИСТУПОВ МИГРЕНЫ В.С.Мерцалов, И.В.Реминяк, И.Т.Слюсаренко, А.В.Бабкин	16-20
КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У СТУДЕНТОВ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ А.В.Благовещенская	21-24
СУТОЧНЫЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ, У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С.В.Налётов, В.Я.Беренфус	25-28
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И.И.Ермакович, В.А.Чернышов, Ю.В.Корж	29-34
СЕГМЕНТИРОВАНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ З.Н.Мнушко, Е.А.Кондакова	35-40
ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ СЛОЖНОЙ "БРОНХОФИТ" Ю.Г.Писковацкий, Л.И.Вишневская, В.А.Георгиянц, А.Г.Чистяков	42-44
ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ "ПОЛИНФЕН" Л.В.Яковлева, Е.Б.Леницкая, А.В.Зайченко	45-47
ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ЖИДКИХ ЭКСТРАКТОВ ПОЧЕК И ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ И ЛОСЬОНОВ НА ИХ ОСНОВЕ Е.В.Рехлецкая, Т.Г.Калинюк, С.В.Вольбин, И.М.Кушнир	48-50
ВЛИЯНИЕ СБОРА "ФИТОГЛЮНОР" НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА Е.Ю.Кошевая	51-55
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА "ГЛИСУЛЬФАЗИД" И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И.М.Грубник, П.Д.Пашнев, П.П.Пашнев	56-60