

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

 **К**ЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ

CLINICAL
PHARMACY

Том 16, №4. — 2012

Редакційна колегія:

К.М.Амосова, О.Г.Башура, Н.В.Бездітко, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*), В.В.Болотов, В.С.Бондар, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовский (Россия), А.Б.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, О.М.Корж, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко (*директор видавництва*), В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, Е.Л.Насонов (Россия), С.Б.Попов, І.М.Риженко, Т.С.Сахарова, А.М.Сердюк, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, М.Hartmann (Germany), І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлева (**заступник головного редактора**)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, Н.В.Бездітко, О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдх, З.Д.Димитрова (Болгарія), Т.Г.Калинюк, В.С.Комар, О.О.Корж, М.О.Ляпунов, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінцицький, В.О.Усенко, М.Б.Шегедин, М.І.Яблучанський, О.О.Яковлева

У черговому номері журналу представлені оглядова стаття щодо прикладного значення генотипування, оригінальна стаття з результатами вивчення безпеки метаболітотропної фармакотерапії у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю. Наведені методичні засади оцінки ефективності діяльності і конкурентоспроможності контрактно-дослідницьких організацій, а також надане наукове узагальнення світового досвіду впровадження новітніх технологій з електронної рецептури. Висвітлені результати фармакокінетичних досліджень. Наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин. Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №3 від 29.10.2012 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт (Бюлетень ВАК України, №11, 2009)

Клінічна фармакологія та фармакотерапія

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

БАБАК О.Я.

д. м. н., професор

БЕЗДІТКО Н.В.

д. м. н., професор

ВОЙТЕНКО Г.М.

д. м. н., професор

ДЗЯК Г.В.

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

ЗУПАНЕЦЬ І.А.

д. м. н., професор

КОВАЛЕНКО В.М.

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

СВІНЦІЦЬКИЙ А.С.

д. м. н., професор



ПРИКЛАДНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПУВАННЯ

Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар, А.С.Попович, В.В.Ніколаєва*

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»*

Ключові слова: ген; поліморфізм; генотипування; лікарські засоби; біотрансформація

Наведені дані літератури щодо значення поліморфізму генів системи біотрансформації лікарських засобів в ефективності та безпеці їх застосування при лікуванні пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи та онкопатологією. Продемонстровано, що мутації генів нерідко, а можливо й завжди визначають час і тип маніфестації та прогресування багатьох патологічних процесів. Комплекс заходів, що включає побудову генетичних карт, збір та аналіз даних про поліморфізм у популяціях, визначення медичної значущості мутацій і, в кінцевому підсумку, картування захворювань за групами, є найбільш актуальним завданням не тільки генетики людини, але й практичної медицини. Завдяки цьому можна оцінити ризик захворювань, а при виконанні спеціально розроблених профілактичних заходів – відстрочити їх прояв. Знання генетичних особливостей розвитку захворювань допоможе в майбутньому індивідуалізувати лікувальну терапію хворих.

Прогрес у створенні сучасних біоінформаційних технологій багато в чому обумовлений виконанням міжнародної програми «Геном людини», головним завданням якої був «побуквенний» запис всього генетичного коду людини. Величезний обсяг інформації, а також новітні технологічні рішення, реалізовані в результаті виконання цієї програми, дозволили сформулювати нові наукові напрями, зокрема, генотипування з можливістю створення на його основі індивідуального генетичного паспорта людини. На теперішній час повне секвенування генома досить коштовна процедура і займає багато часу. Однак для того, щоб дізнатися, до яких хвороб схильна людина, не потрібно секвенувати весь його геном, цілком достатньо «прочитати» тільки певні його ділянки: «слова» або навіть «букви».

SNP (від англ. SNP – single nucleotide polymorphism) – од-нонуклеотидні позиції в ДНК, для яких в певній популяції іс-

нують різні варіанти послідовностей (алелі), причому рідкісний алель зустрічається з частотою менше 1% [6]. Виявлено більше 4 мільйонів таких ймовірних точок. Це означає, що на кожен ген людини доводиться кілька можливих поліморфізмів. Тому, виявивши тільки ці місця і не вдаючись до повного аналізу послідовності всього генома, можна зробити висновок про статус генетичного апарату індивідуума. Точковий нуклеотидний поліморфізм, а також більш великі генетичні ушкодження є причиною розвитку як моногенних, так і мультифакторних захворювань.

Генотипування має колосальне значення для медицини. Комплекс заходів, що включає побудову індивідуальних генетичних карт, збір і аналіз усієї сукупності даних за поліморфізмом у певній групі населення (популяції), визначення медичної значущості мутацій і, в кінцевому підсумку, картування захворювань за групами – це одне з найбільш актуальних завдань

не тільки генетики людини, але і практичної медицини.

Порівняльний аналіз відмінностей між геномними профілями груп хворих людей і контрольних груп здорових пацієнтів дозволяє виявляти гени, відповідальні за розвиток конкретної патології. На теперішній час опубліковані дані про декілька тисяч поліморфізмів, що впливають на зміну біохімічних процесів в організмі людини. Знання генетичних основ патологічного процесу забезпечує можливість визначення генетичних особливостей захворювання окремого пацієнта (генодіагностика), на підставі чого складають рекомендації з проведення повноцінного комплексу профілактичних заходів.

Безперечно, впровадження в медицину такого підходу розширить арсенал методів терапії, можливо, і генотерапії. З'являється науково обґрунтований метод, завдяки якому з певним ступенем імовірності можна оцінити ризик розвитку тих чи інших захворювань у будь-якої людини, а при застосуванні спеціально розроблених профілактичних заходів – відстрочити їх прояв. У більшості розвинених країн світу (США, Франції, Канаді, Німеччині, Великобританії, Япо-

Ю.С.Рудик – доктор мед.наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (м. Харків)

В.В.Ніколаєва – канд. мед. наук, директор департаменту доклінічних та клінічних досліджень ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (м. Київ)

нії) реалізація програм генетичної паспортизації вже розпочата і здійснюється за фінансової підтримки урядових, регіональних і приватних фондів.

Одним із найбільш точних і високопродуктивних методів, що дозволяють швидко і відносно недорого ідентифікувати SNP, є метод мінісеквенування з подальшим аналізом продуктів на MALDI-TOF-мас-спектрометрі [16, 35, 38].

Процес ідентифікації SNP складається з таких етапів:

- проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для збільшення числа копій ділянки ДНК, послідовність якого включає досліджуванний поліморфізм;
- інактивація нуклеотидів (dNTP), що залишилися в ПЛР-суміші, за допомогою спеціального ферменту – фосфатази (SAP – shrimp alkaline phosphatase);
- проведення реакції мінісеквенування, де в якості матриці використовують ПЛР-продукт;
- очистка продуктів мінісеквенування від позитивно заряджених іонів за допомогою катіон-обмінної смоли. Даний етап необхідний для позбавлення від «шумів», які з'являються в мас-спектрі зразків через наявність іонів K^+ , Na^+ і Ca^{++} в буферному розчині;
- аналіз зразків на мас-спектрометрі.

Для реакції мінісеквенування використовують короткий (від 15 до 30 нуклеотидів) синтезований ідентично ділянці ДНК олігонуклеотидний зонд, на 3'-кінці якого знаходиться нуклеотид, що передує нуклеотиду з точковою мутацією, а також певний набір з 2'-дезоксидеозитринуклеотидів (ddNTP). Нуклеотиди ddNTP є термінаторами ампліфікації, оскільки не здатні створювати фосфодієфірний зв'язок із наступним нуклеотидом.

У процесі мінісеквенування ДНК-полімераза добудовує зонд компліментарно матриці, в ролі якої виступає ПЛР-продукт потрібної ділянки гена. Наприклад, для фрагменту ДНК 5'-ACCGATGGCCGATGCATC [C / T] GTC-3' (поліморфізм C-> T) при використанні зонду 5'-ACCGATGGCCGATGCATC-3' і набору з реагентів (dT, ddC, ddG) продуктом реакції при наявності алеля дикого типу «С» буде ACCGATGGCCGATGCATC + ddC, а в разі мутантного алеля «Т» – ACCGATGGCCGATGCATC + dT + ddG.

Маса олігонуклеотидного зонду ACCGATGGCCGATGCATC становить 5485 Да. Маса продуктів реакції – 5758 і 6102 Да для алелів «С» і «Т», відповідно. Реєстрацію продуктів проводять на часопролітному (Time-of-Flight) MALDI мас-спектрометрі. Таким чином, за результатами мас-спектрального аналізу зразка після реакції мінісеквенування можна визначити SNP-генотип для будь-якого зразка ДНК.

Використання діагностичних методів, заснованих на аналізі генетичних маркерів, дозволяє здійснювати ранню діагностику захворювання у пацієнтів без виражених клінічних проявів патології.

Адекватність лікарської терапії багато в чому залежить від індивідуальних генетичних особливостей пацієнта. Завдяки генодіагностиці в декілька разів скорочується час підбору препаратів та визначення їх дозування, з'являється можливість призначення більш ефективних схем лікування, а також зниження кількості ускладнень, пов'язаних з несприятливими реакціями лікарських засобів.

Показовими є фармакогеномні дослідження варфарину – антикоагулянта непрямої дії, який застосовують для профілактики тромбозів, тромбоемболій при фібриляції / тріпотінні передсердь. Інтенсивність впливу антикоагулянта визначається ін-

дивідуальною чутливістю, обумовленою генетичним поліморфізмом цитохрому P₄₅₀ (ізоформа CYP2C9) [25]. Аби уникнути передозування, що приводить до кровотеч при лікуванні носіїв алелів *2 і *3, доцільно знижувати дозу варфарину [25]. Дослідження показали, що в російській популяції кількість носіїв алелів *2 і *3 – не менше 18% [2]. При лікуванні носіїв алелів CYP2C9*3 необхідно знижувати дози таких препаратів: фенітоїну – при лікуванні епілепсії [23], толбутаміду – при інсуліннезалежному діабеті [5], лозартану – при артеріальній гіпертензії [26], а також при призначенні диклофенаку, хлорпропаміду, гліпізиду, флурбіпрофену, торсеміду, ірбесартану, ібупрофену [34].

При проведенні протипухлинної терапії (наприклад, препаратами оксалиплатину, фторурацилу, метотрексату) для визначення індивідуальної чутливості та ефективності препарату необхідна перевірка роботи генів систем метаболізму і репарації ДНК (ERCC1, ERCC2, XRCC1, DPYD, TYMS, UGT1A1, GSTP1, MTHFR та інших) [www.genepassport.ru].

Попередження остеопорозу в постменопаузі. Можливості проведення генетичної паспортизації дуже важливі для профілактики вікових патологічних процесів, таких як остеопороз після менопаузи. У США кожна третя біла жінка після менопаузи і 12% чоловіків після 50 років хворіють на остеопороз. Аналіз даних більш ніж 45 тисяч пацієнтів (включаючи 33000 жінок) [19, 36, 45] досі не прояснив спадкових причин розвитку остеопорозу. Проте серед 589 жінок у постменопаузальному періоді виявлена кореляція між частотою переломів і алелями гена рецептора вітаміну D (VDR), зокрема, поліморфізму BsmI [45]. Дослідження показали, що наявність поліморфізму BsmI в гетерозиготному стані збільшує загальний ризик пере-

ломів в 1,5 рази, в гомозиготному – більш ніж у 2,0 рази [45].

Гомозиготний поліморфізм T / T в гені колагену COL1A1 Sp1 (G / T) у жінок призводить до значного зменшення щільності кісткової тканини шийки стегна і хребта та в 1,4 рази збільшує ризик перелому хребта [36]. Поліморфізм гена фARNЕСИЛДИФОСФАТСИНТАЗИ (FDPS) у жінок в літньому віці на 3-7% знижує кісткову масу [28].

Наявність поліморфізму Cdx2, промотора гена VDR, на 20% знижує ризик перелому хребта незалежно від статі людини [45]. Гомозиготний генотип поліморфізму XbaI в гені α -рецептора естрогену (ESR1) зменшує загальний ризик переломів у жінок будь-якого віку на 19% (у чоловіків – на 9%) і ризик переломів хребта – на 35% (у чоловіків – на 16%) [19].

Непереносимість лактози через наявність алельного варіанту C поліморфізму -13910 T / C гена лактази LCT і неусвідомлене прагнення до відмови від молочних продуктів, що викликають спучування, спазми і діарею (клінічна картина схожа на хронічний панкреатит), призводять до значного зменшення кісткової маси і 2-5-кратного збільшення ризику переломів у літніх людей [11, 31, 32]. Даний поліморфізм зустрічається у 1-7% в популяції Швеції, 10-18% – у Німеччині, 20-25% – в Австрії, 20-40% – у Швейцарії, 50-60% – у Греції, Іспанії та Італії, більше 75% – у Туреччині; тобто чим південніше ареал проживання популяції, тим частіше зустрічається алельний варіант C. Таким чином, пояснюється відсутність у кухні південних народів страв зі свіжого молока [31]. При виявленні у пацієнта перелічених вище поліморфізмів йому слід приділяти серйозну увагу дієті, балансу вітаміну D і кальцію, оздоровчим програмам із застосуванням раціональних режимів природної та апаратної інсоляції.

На теперішній час для науково обґрунтованого відбору спортсменів активно вивчають особливості роботи генів, що беруть участь у руховій функції. Серед кандидатів на роль генетичних маркерів розглядають і гени, які визначають функції серцево-судинної системи: ген ангіотензиногену (AGT) [1], ген ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE) [2, 3, 41], ген рецептора I типу ангіотензину II (AGTR1) [1], ген β_2 -рецептора брадикініну (β_2 BKR) [7, 48], ген NO-синтази (NOS) [1, 8, 44].

Не тільки в професійній спортивній медицині, але і в елітних фітнес-клубах США та Японії виконують генетичне тестування для прийняття правильного рішення щодо тренувань і фізичних навантажень.

Останнім часом у зв'язку з відкриттям ряду генетично обумовлених дефектів системи згортання крові, що призводять до тромбозу (поліморфізм фактора V (Ляйден), протромбіну і т. ін.), стало можливим пояснення випадків тромботичних ускладнень.

Особливість поліморфних варіантів даних генів полягає в тому, що вони можуть тривалий час ніяк себе не проявляти. Патологічні симптоми можуть проявитися при додаткових умовах, таких як особливості харчування, вагітність, прийом деяких ліків, спосіб життя та інші. У зв'язку з цим основними проблемами даної галузі сучасної медицини є виявлення генетичних маркерів тромбофілії і опрацювання за допомогою фармакогеномних режимів протитромботичної терапії (дозування антикоагулянтів і тривалості їх призначення) [39].

Метаболізм фолієвої кислоти і пов'язані з ним захворювання. Роль генетичної паспортизації в сучасній медичній діагностиці ілюструють дані щодо поліморфізму метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) – ферменту, який відіграє клю-

чову роль у метаболізмі фолієвої кислоти. MTHFR каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилтетрагідрофолат. Останній є активною формою фолієвої кислоти, необхідної для синтезу метіоніну з гомоцистеїну і далі – утворення S-аденозилметіоніну – головного учасника метилування ДНК. Дефіцит MTHFR чинить не тільки тератогенний (ушкоджуючий плід), але і мутагенний (пошкоджуючий ДНК) вплив.

На сьогоднішній день відомо близько двох десятків мутацій даного гена, які пошкоджують функцію ферменту. Найбільш вивченою мутацією є варіант, в якому нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений на тимідин (T). Наявність гомозиготи 677T / T виявлено у 10-16% європейців, носіями гетерозиготного варіанту (677C / T) цього гена є 56% обстежених осіб. Поліморфізм 677T гена MTHFR пов'язаний принаймні з чотирма групами багатофакторних захворювань: серцево-судинними хворобами, дефектами розвитку плода, колоректальною аденомою і раком молочної залози та яєчника.

Гіпергомоцистеїнемія (ГГ). Амінокислота гомоцистеїн є проміжним продуктом процесу синтезу метіоніну. Однією з причин надмірного накопичення гомоцистеїну в плазмі крові (гіпергомоцистеїнемія) є порушення роботи ферменту MTHFR. Наявність гомозиготної 677T / T призводить до майже 10-разового підвищення ризику ГГ. У пацієнтів з ГГ виявлено зниження рівня фолієвої кислоти і вітаміну B₁₂, такі люди частіше курили та вживали більше кави, ніж здорові.

Корекцію ГГ можна провести додатковим введенням в раціон кофакторів, необхідних для метаболізму гомоцистеїну – фолієвої кислоти, вітамінів B₁₂, B₁ і B₆ (особливості терапії ГГ вітамінами див. [12, 17]). У носіїв T / T-генотипу MTHFR при оп-

тимальному споживанні фолатів рівень гомоцистеїну помірно підвищений. Відомо, що при важкій формі гіпергомоцистеїнемії денне споживання комбінації з 2,5 мг фолієвої кислоти, 25 мг вітаміну B₆ і 250 мкг вітаміну B₁₂ знижує прогресування атеросклерозу (вимірювався об'єм бляшки в сонній артерії), проте ще не доведено, що гомоцистеїн-знижуюча терапія попереджає судинні ускладнення в осіб з помірною ГГ. Максимальний захист для таких людей – перехід на фолієву зеленолистову дієту впродовж всього життя, яка передбачає підвищене (не менше 500 г на добу) споживання свіжої зелені і темно-зелених яблук, зеленої капусти, шпинату, селери, а також вишні, авокадо та свіжих сирів. Необхідно виключити споживання розчинної кави, яка містить синтетичну присадку, яка уповільнює зниження рівня гомоцистеїну, та сиру, що містить надмірну кількість метіоніну.

Вади розвитку плода. Підвищення частоти зустрічаємості алеля 677T відзначено не тільки при пізньому токсикозі (гестозі), але і при інших ускладненнях вагітності (відшарування плаценти, затримки росту плода, дефектів нервової трубки, пренатальної смерті плода). Поєднання мутації 677T з іншими факторами ризику призводить до підвищення ймовірності раннього викидня [21].

Серцево-судинні захворювання. При дослідженні зв'язку між мутацією 677T і серцево-судинними захворюваннями виявлено, що гомозиготний генотип 677T / T зустрічається набагато частіше в групі пацієнтів, ніж у здорових донорів. У молодих пацієнтів з ішемією алельний варіант T зустрічається в 1,2 рази частіше [20]. Статистичний мета-аналіз 40 незалежних досліджень пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що узагальнює дані про 11162 пацієнтів і 12758 здорових донорів, по-

казав збільшення ризику розвитку ІХС в 1,16 рази при наявності гомозиготи T / T [22]. Невисокий ступінь ризику пов'язаний з гетерогенністю аналізованих вибірок населення. При дослідженні гомогенних вибірок населення (індивідуальні дослідження, а не мета-аналіз) оцінки ступеня ризику значно вище. Так, різниця в частоті зустрічаємості гомозигот T / T у пацієнтів і у здорових донорів відповідала 3-и разовому підвищенню ризику кардіо-васкулярних захворювань у молодому віці.

Розвиток передракових і ракових станів колоректальної ділянки. Виявлено певний взаємозв'язок між поліморфізмом гена MTHFR і розвитком передракових і ракових станів колоректальної ділянки. Проведено дослідження значної групи хворих з поліпозом товстого кишечника. Визначали рівні фолату в еритроцитах і наявність поліморфізму C677T гена MTHFR. Отримані результати виявили зв'язок між зниженим вмістом фолату і ризиком аденоматозу. Багатофакторний аналіз показав, що куріння, фолатний статус і генотип MTHFR є суттєвими компонентами високого ризику аденоматозу. Цей ризик виявився вельми великим серед осіб з низьким рівнем фолату, які є носіями алеля 677T в гомо- або гетерозиготній формі. Отримані дані вказують на взаємний вплив харчування та генних факторів при розвитку передракових станів.

Подібні припущення висунуті вченими, які обстежили велику кількість хворих на рак товстого кишечника і виявили сильний зв'язок між ризиком розвитку ракового захворювання, віком хворих, віковим дефіцитом фолату і T / T генотипом гена MTHFR. Дослідження 379 пацієнтів з колоректальною аденомою і 726 здорових донорів показало, що у чоловіків-носіїв T / T генотипу, що вживають

багато алкоголю, ризик захворювання на аденому підвищується в 3,5 рази [42]. Проте деякі дослідники вважають, що без вживання алкоголю, як одного з факторів ризику, мутація 677T у разі колоректального раку є захисним фактором. Так, дослідження пацієнтів з проксимальним колоректальним раком показало, що наявність у пацієнтів гомозиготних носіїв алеля T призводить до 2,8-кратного зниження ризику його розвитку [42].

Ризик розвитку патології при хіміотерапії раку. Поліморфізм 677T впливає на ефективність хіміотерапії раку. Практично всі препарати цитостатичної дії, що застосовуються в протипухлинній терапії, є тератогенними, зокрема, метотрексат – антиметаболіт, дія якого пов'язана з інгібуванням активності ферменту MTHFR. Дослідження невеликих вибірок (до 50 пацієнток) хворих на рак грудей показало, що при наявності гомозиготи T / T ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні метотрексату збільшується в десятки разів [43]. Слід зазначити, що і без даної мутації у жінки, що одержувала метотрексат до вагітності, підвищений ризик народження дитини з хромосомною патологією. Після лікування цитостатиками, особливо при наявності несприятливого генетичного фону, обов'язково рекомендується проведення ультразвукового сканування на різних термінах вагітності для виключення у плода анатомічних вад.

Онкогінекологічні захворювання. Існують малочисельні дослідження генотипів гена MTHFR при онкогінекологічних захворюваннях. Вивчався поліморфізм C677T гена MTHFR у великій групі єврейських жінок, хворих на рак молочної залози і яєчника, включаючи і спадкові форми, пов'язані з мутаціями генів BRCA («гени раку молочної залози»). При такому несприят-

ливому генетичному фоні наявність у хворих T / T генотипу виявилась істотним чинником обтяження захворювання. Частота T / T генотипу була в 2 рази вище (33% проти 17%, $P = 0,0026$) серед жінок із двостороннім раком молочної залози і раком яєчника в порівнянні з основною групою хворих. Жінки з гетерозиготним генотипом C / T мали подвійний онкологічний ризик, а у хворих, гомозиготних за T / T генотипом, ризик був підвищений втричі у порівнянні з контрольною групою. Крім того, знижене споживання фолатів у дієті підвищувало генетичний ризик до п'ятиразового значення в порівнянні з контролем. Автори також підтвердили той факт, що зараження вірусом папіломи (HPV) є найважливішим фактором ризику розвитку цервікальної дисплазії. При цьому було відзначено особливе значення поєднання HPV-інфекції з T / T генотипом MTHFR [14]. Жінки, гомозиготні за 677T / T генотипом, повинні отримувати вакцину від папіломовірусної інфекції в першу чергу.

Слід зазначити, що збільшення ризику розвитку різних захворювань також залежить від тютюнопаління, особливо при наявності несприятливих поліморфізмів.

Ангіотензин-конвертуючий фермент (ACE) відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і підтримці балансу електролітів, а також впливає на фібриноліз, активацію та агрегацію тромбоцитів. Активність ферменту в крові пов'язана з наявністю варіанту D-делетції, тобто відсутності Alu-последовності всередині інтрону гена ACE. Наявність варіанту D є фактором ризику розвитку серцево-судинних патологій. Дослідження 178 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і 136 здорових донорів показало, що за наявності D / D-генотипу куріння підвищує ризик розвитку за-

хворювання в 2 рази. Генотип D / D є також фактором ризику гострого інфаркту міокарда у пацієнтів молодше 50 років [41].

Синтетаза окису азоту (NOS) – фермент синтезу окису азоту, що бере участь у вазодилатації (розслабленні васкулярної мускулатури). Окис азоту впливає також на ангиогенез і згортання крові. Дослідження серед 248 молодих пацієнтів (20-28 років) показало, що куріння значно знижує артеріальну вазодилатацію у хворих з поліморфізмом 298D (E298D G-> T) [27].

Аполіпопротеїн C3 (ApoC3) становить, принаймні, 50% білкової фракції ліпопротеїнів низької щільності. Аполіпопротеїн C3 інгібує ліпопротеїнову ліпазу (LPL) і триацилгліцеридліпазу (LIPC) печінки і таким чином регулює розпад тригліцеридів. Мутація-455C (-455 T-> C) гена ApoC3 призводить до збільшення вмісту тригліцеридів через підвищення експресії гена. При генотипі-455C куріння значно впливає на підвищення рівнів тригліцеридів у пацієнтів обох статей [47].

Протромбін (коагуляційний фактор II, або F2) – один із головних компонентів системи згортання крові. В ході ферментативного розщеплення протромбіну утворюється тромбін. Дана реакція є першою стадією утворення кров'яних згустків. Мутація гена протромбіну G20210A характеризується заміною нуклеотиду гуаніну (G) на аденін (A) у позиції 20210. Через збільшення експресії мутантного гена рівень протромбіну може бути в 1,5-2 рази вище, ніж у нормі. При виникненні тромбозів мутація 20210A часто зустрічається в поєднанні з мутацією Ляйден. Мутація спадкується за аутосомно-домінантним типом. Це означає, що тромбофілія можлива навіть у гетерозиготного (G / A) носія зміненого гена. Генетичний аналіз групи пацієнток з першим інфарктом міокарда у віці від 18 до 44 років показав, що ва-

ріант 20210A зустрічається у чотири рази частіше в порівнянні з групою здорових людей, що відповідає збільшенню ризику інфаркту в 4 рази. Ймовірність інфаркту особливо велика при наявності інших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Наприклад, куріння при наявності генотипу 20210A підвищує ризик інфаркту міокарда більш ніж у 40 разів [37].

Цитохроми P₄₅₀ – один із основних ферментів системи детоксикації організму від ксенобіотиків. Цитохром 2E1 (ген CYP2E1) бере участь у метаболізмі ацетону, бензолу, бензопірену, тетрахлористого вуглецю та інших сполук. В результаті утворюються перекис водню і вільнорадикальні пероксид і гідроксил, що викликає пошкодження органів і, перш за все, печінки. Зміна кількості або активності ферменту призводить до зміни ризику пошкодження організму. Фермент бере участь також у виведенні з організму N-нітрозамінів тютюнового диму – канцерогенів, які також викликають рак грудей. У США проводилося дослідження пацієнток до і після менопаузи. Було виявлено, що наявність поліморфізму DraI-C гена CYP2E1 у пацієнток, які палили, до менопаузи, є чинником ризику захворювання на рак грудей. Навіть при незначному курінні (одна сигарета на тиждень) протягом більше одного року наявність у пацієнток гетерозиготного генотипу DraI-T / C призводить до збільшення ризику захворювання на рак грудей більш ніж у 7 разів [40].

Цитохром 2D6 (ген CYP2D6) бере участь у метаболізмі приблизно 20% лікарських препаратів, у тому числі адреноблокаторів (метопрололу, пропранололу і тимололу). Фермент також переробляє канцерогени тютюнових продуктів. Дослідження пацієнтів з раком легенів показало, що наявність несприятливих генетичних варіантів

CYP2D6 (зокрема, *2 і *4) збільшує ризик розвитку раку легенів у 2,5 рази навіть при помірному (менше 30 пачок на рік) курінні. Зокрема, результати дослідження 249 пацієнтів з раком легенів і 265 здорових донорів свідчать про те, що навіть помірне куріння при генотипі CYP2D6*2 майже в 4 рази підвищує ризик дрібноклітинної карциноми легенів. І хоча куріння не є загальновизнаним фактором ризику раку простати, обстеження групи з 850 пацієнтів виявило, що за наявності варіанту CYP2D6*4 ризик розвитку раку простати збільшується у курців у три рази [46].

Цитохром 1A1 (ген CYP1A1) переводить поліциклічні ароматичні вуглеводні в канцерогенні напівпродукти. Варіант G поліморфізму I462V (A1506G) призводить до підвищення активності CYP1A1 і є онкологічним маркером. Мета-аналіз 11 досліджень, що включали понад 4500 осіб, підтверджує зв'язок варіанту 462V і розвиток раку легенів. Наявність гомозиготи V / V призводить до підвищення ризику раку легенів у 1,5 рази. Це значний ризик, враховуючи те, що проаналізовані дані захворюваності серед різних популяцій. При даній мутації куріння призводить також і до підвищення ризику плоскоклітинної (сквамозно-клітинної) карциноми шкіри [24].

Ферменти з групи глутатіон S-трансфераз присутні в еритро-

цитах і відіграють важливу роль у детоксикації ксенобіотиків, приєднуючи глутатіон до субстратів.

θ1-Глутатіон S-трансфераза (ген GSTM1) бере участь у метаболізмі електрофільних органічних речовин. Делеція гена GSTM1 (GSTM1 null) призводить до повної втрати функції ферменту. Куріння за наявності такої мутації спричиняє 2,4-кратне підвищення ризику розвитку раку сечового міхура. Крім того, аналіз генотипів пацієнтів з ішемічною хворобою серця (діагноз підтверджений ангиографією артерій) і групи здорових донорів показав, що курці з делецією GSTM1 хворіють на ІХС в 2,2 рази частіше некурців [29].

Варіант G поліморфізму I105V (A> G) і варіант T поліморфізму A114V (C-> T) п1-глутатіон S-трансферази (ген GSTP1) пов'язані з підвищеним ризиком розвитку різних форм раку. Дослідження 1042 пацієнтів з раком легенів і 1161 здорових донорів показало, що при викурюванні 25-30 пачок на рік ризик розвитку раку легенів при наявності гомозиготного варіанту 105V / V збільшується в 13 разів [30]. Куріння збільшує також ризик розвитку раку ротової порожнини в 3,4 рази при наявності гомозиготних генотипів 105V / V або 114V / V.

θ1-Глутатіон S-трансфераза (ген GSTT1) бере участь у детоксикації хлорметанів та інших промислових канцерогенів. Де-

леція гена, можливо, є захисним фактором у некурців. Дослідження пацієнтів з раком легенів показало, що у некурців наявність делеції гена GSTT1 призводить до п'ятикратного зниження ризику розвитку захворювання. У тих, хто палить, делеція призводить до двократного збільшення ризику раку легенів. У випадках інтенсивного куріння (більше 23 пачок на рік) у пацієнтів з делецією гена GSTT1 ризик розвитку онкологічних захворювань підвищується в 9,3 рази. Дослідження 309 пацієнтів з раком підшлункової залози і 964 здорових донорів показало, що куріння, за наявності делеції гена GSTT1, спричиняє п'ятиразове підвищення ризику захворювання у жінок і триразове – у чоловіків [9]. Очевидно, що при генотипуванні даних поліморфізмів лікарі повинні докласти максимальних зусиль для того, щоб переконати пацієнта відмовитися від тютюнопаління.

ВИСНОВОК

Поліморфізм генів має велике значення в становленні і прогресуванні багатьох захворювань, а також в ефективності та безпеці застосування лікарських засобів.

Знання генетичних особливостей розвитку захворювань допоможе в майбутньому індивідуалізувати лікувальну терапію хворих і оптимізувати рекомендації щодо модифікації способу життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глотов О., Глотов А., Иващенко Т. Генетическая предрасположенность к физической работоспособности у гребцов // Тез. докл. Всеросс. науч. конф. «Современные проблемы физической культуры и спорта». – С.Пб., 2003. – С. 275-277.
2. Назаров И.Б., Казаков В.И., Гижя И.В. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента на сердечно-сосудистую систему при систематических физических нагрузках // Тез. докл. II съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров // С.Пб. – 2000. – №2. – С. 299-300.
3. Rogozkin V.A., Nazarov I.B., Kazakov V.I. // Теор. и практ. физ. культ. – 2000. – №12. – С. 34-36.
4. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. // Кардиол. – 2005. – №4. – С. 61-63.
5. Becker M.L., Visser L.E., Trienekens P.H. et al. // Clin. Pharmacol. & Ther. – 2007. – Jun 27 (published online).
6. Brookes A.J. // Review Gene. – 1999. – Vol. 234 (2). – P. 177-186.
7. Brull D., Dhamrait S., Myerson S. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1155-1156.

8. Colombo M., Paradossi U., Andreassi M. et al. // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49. – P. 389-395.
9. Duell E.J., Holly E.A., Bracci P.M. et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2002. – Vol. 94 (4). – P. 297-306.
10. El-Zein R., Zwischenberger J.B., Wood T.G. // *Mutat. Res.* – 1997. – Vol. 381 (2). – P. 189-200.
11. Enattah N.S., Sulkava R., Halonen P. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53 (1). – P. 79-82.
12. Flicker L., Vasikaran S.D., Thomas J. et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37 (2). – P. 547-549.
13. Garnerio P., Munoz F., Borel O. et al. // *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.* – 2005. – Vol. 90. – P. 4829-4835.
14. Gershoni-Baruch R., Dagan E., Israeli D. et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36 (18). – P. 2313-2316.
15. Giovannucci E., Chen J., Smith-Warner S.A. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2003. – Vol. 12 (10). – P. 970-979.
16. Haff L.A., Smirnov I.P. // *Genome Res.* – 1997. – Vol. 7. – P. 378-388.
17. Hankey G.J., Eikelboom J.W. // *Review Lancet*. – 1999. – Vol. 354 (9176). – P. 407-413.
18. Hou S.M., Felt S., Nyberg F. // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2001. – Vol. 38 (1). – P. 83-86.
19. Ioannidis J.P., Ralston S.H. // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 292 (17). – P. 2105-2114.
20. Kim R.J., Becker R.C. // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146 (6). – P. 948-957.
21. Kirke P.N., Mills J.L., Molloy A.M. et al. // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328 (7455). – P. 1535-1536.
22. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288 (16). – P. 2023-2031.
23. Klotz U. // *Clin. Pharmacokinet.* – 2007. – Vol. 46 (4). – P. 271-279.
24. Le Marchand L., Guo C., Benhamou S. et al. // *Cancer Causes Control*. – 2003. – Vol. 14 (4). – P. 339-346.
25. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. // *Review. Pharmacogenetics*. – 2002. – Vol. 12 (3). – P. 251-263.
26. Lee C.R., Pieper J.A., Frye R.F. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43 (1). – P. 84-91.
27. Leeson C.P., Hingorani A.D., Mullen M.J. et al. // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90 (11). – P. 1153-1158.
28. Levy M.E., Parker R.A., Ferrell R.E. et al. // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 57. – P. 247-252.
29. Masetti S., Botto N., Manfredi S. et al. // *J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 81 (8). – P. 488-494.
30. Miller D.P., Neuberg D., de Vivo I. et al. // *Epidemiol.* – 2003. – Vol. 14 (5). – P. 545-551.
31. Obermayer-Pietsch B. // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2006. – Vol. 156 (5-6). – P. 162-167.
32. Obermayer-Pietsch B.M., Bonelli C.M., Walter D.E. et al. // *Calcif. Tiss. Int.* – 2004. – Vol. 74. – P. 128.
33. Park J.Y., Schantz S.P., Stern J.C. et al. // *Pharmacogenetics*. – 1999. – Vol. 9 (4). – P. 497-504.
34. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 133 (2). – P. 465-471.
35. Pusch W., Wurmbach J.H., Thiele H., Kostrzewa M. // *Pharmacogenomics*. – 2002. – Vol. 3 (4). – P. 537-548.
36. Ralston S., Uitterlinden A.G., Brandi M.L. et al. // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3 (4). – P. 515-526.
37. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 90 (5). – P. 1747-1750.
38. Ross P., Hall L., Smirnov I., Haff L. // *Nature Biotechnol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1347-1351.
39. Schwartz E., Demidova D., Sirotkina O. et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2003. – Vol. 79 (3). – P. 229-230.
40. Shields P.G., Ambrosone C.B., Graham S. et al. // *Mol. Carcinog.* – 1996. – Vol. 17 (3). – P. 144-150.
41. Sobstyl J., Dzida G., Puźniak A. et al. // *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska [Med]*. – 2002. – Vol. 57 (2). – P. 21-28.
42. Toffoli G., Gafa R., Russo A. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9 (2). – P. 743-748.
43. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. et al. // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 103 (3). – P. 294-299.
44. Tsujita Y., Baba S., Yamauchi R. et al. // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1941-1948.
45. Uitterlinden A.G., Ralston S.H. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 255-264.
46. Wadelius M., Autrup J.L., Stubbins M.J. et al. // *Pharmacogenetics*. – 1999. – Vol. 9 (3). – P. 333-340.
47. Waterworth D.M., Talmud P.J., Luan J. et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2003. – Vol. 1637 (3). – P. 200-206.
48. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T.E. et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 938-942.
49. Woods D., Pollard A., Collier D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166 (3). – P. 362-366.

БЕЗПЕКА МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Т.Д.Бахтєєва

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; метформін; тіотриазолін

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. За оцінками більшості експертів, провідним фактором у формуванні симптомокомплексу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР). У розвитку АГ при ІР провідну роль відіграє комплексний вплив гіперінсулінемії (ГІ) та супутніх метаболічних порушень. 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 безпеку лікування хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ІР, при застосуванні метаболітоotropних лікарських засобів (роzigлітазону, метформіну та тіотриазоліну), які були включені до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан).

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [4, 6, 18, 19]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багаті в чому визначають структуру смертності [1, 4, 20]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [5, 7, 10, 11, 15].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих серцево-судинній патології [2, 9, 17]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію «синдрому Х» («метаболічний синдром»), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [8, 16, 22]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [13, 16]. Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, направленої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію та ін., не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення:

- посилення дії інсуліну;
- пригнічення продукції глюкози;
- зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

У теперішній час одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяють досягти поставлених завдань, є метформін. Механізм дії метформіну пов'язаний з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [2, 16]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування β -субодиниці інсулінового рецептора.

Деякий час тому в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тiazолідиндіони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR- γ -ядерних рецепторів, активно залучених у жировий та вуг-

леводний обміни, регуляцію чутливості до інсуліну [2, 3]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендогенного інсуліну [10]. Останніми роками з'явилися дані, що свідчать про те, що на тлі лікування глітазонами зростає ризик серцево-судинних ускладнень [12, 18].

У теперішній час в центрі уваги стає безпека лікування хворих [8]. Задля оцінки безпеки лікування хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) насамперед оцінюють клінічні (кількість еритроцитів і лейкоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ) і біохімічні (вміст загального білірубину, аланінової трансамінази, аспарагінової трансамінази, лужної фосфатази і креатиніну) показники крові, а також показники мінерального обміну (вміст натрію, кальцію і хлору).

Метою дослідження є оцінка безпеки базової антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає метаболітоotropні препарати, у хворих на ГХ, асоційовану з ІР.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених завдань було пролікова-

но 323 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) гіпертензії (тобто ГХ) II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002 р. Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфигмоманометра (фірми «Ramed», Нідерланди) за методом Н.С.Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хвилини, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ).

З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищим або дорівнював 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз ЦД II типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін – HbA1c). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили тест на постпрандіальну глікемію. В нормі через 1 годину після прийому «стандартного сніданку» (500 ккал) рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 години вищий або дорівнює 7,8 ммоль/л, то говорять про порушення глікемічного профілю (ППП). Хворим, у яких початкові значення глюкози натщесерце були вищі, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через 2 години після навантаження глюкозою вищий, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну у крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic paste-

иг», Франція) за допомогою набору «Insulin ELISA». Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс НОМА-ІР; значення показника НОМА-ІР, який дає чисельну оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3.

У дослідженні взяли участь 323 хворих з ГХ II стадії, яка асоціюється з ІР. Хворі були розподілені на 5 груп: 1-а група пацієнтів (64 хворих) отримувала стандартну фармакотерапію: периндоприл у дозі 5 мг на добу (на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом); 2-а група (64 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); 3-я група (65 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала тіотриазолін в дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); 4-а група (65 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми); 5-а група (65 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми). Лікування здійснювалися впродовж 16 тижнів. Візити хворих здійснювалися на 2, 4, 8, 12 і 16 тижнях, під час яких проводилися заплановані процедури дослідження.

Кількісне визначення еритроцитів і лейкоцитів здійсню-

валося традиційним методом за допомогою камери Горяєва, ШОЕ реєструвалася по Панченкову. Вміст натрію і калію в плазмі крові визначали уніфікованим методом фотометрії полум'я. Білірубін у сироватці крові визначали калориметричним методом по Ван ден Бергу і Мюллеру. Визначення креатиніну в сироватці крові здійснювалося по кольоровій реакції Яффе (метод Поппера).

Для представлення результатів дослідження наводиться значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилка середнього (m). Для порівняння середніх значень вибірок використовували: дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) та методи множинних порівнянь [14].

Результати та їх обговорення

Клінічні показники крові до початку лікування – кількість еритроцитів і лейкоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ (табл. 1), а також біохімічні її показники – вміст загального білірубіну, креатиніну, лужної фосфатази, АЛТ і АСТ (табл. 2) у хворих усіх п'яти груп статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Таким чином, вихідні значення показників загального аналізу крові, а також біохімічних показників плазми крові у всіх групах хворих порівнянні, що свідчить про відсутність між ними відмінностей.

У ході проведення фармакотерапевтичних заходів у хворих усіх груп впродовж 16-ти тижнів не спостерігалось клінічно значущих змін з боку загального аналізу крові (табл. 1). Середнє значення показника кількості еритроцитів у всіх групах хворих до початку дослідження знаходилося в діапазоні 4,51-4,53 тера/л (табл. 1). До моменту закінчення лікування (16-ий

Таблиця 1

Зміни гематологічних показників при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітотропних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$, n=323

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Еритроцити, тера/л					
До лікування	4,51±0,2	4,51±0,2	4,53±0,1	4,50±0,2	4,51±0,2
2 тижні	4,52±0,1	4,51±0,2	4,52±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2
4 тижні	4,52±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2	4,52±0,1	4,51±0,2
8 тижнів	4,53±0,1	4,52±0,1	4,51±0,2	4,51±0,2	4,52±0,1
12 тижнів	4,52±0,2	4,51±0,2	4,53±0,1	4,51±0,2	4,52±0,1
16 тижнів	4,51±0,2	4,52±0,2	4,52±0,2	4,51±0,2	4,53±0,21
Гемоглобін, г/л					
До лікування	134,48±7,55	134,61±7,34	134,97±8,01	134,55±6,95	134,85±7,11
2 тижні	134,96±7,32	134,59±7,39	134,88±7,91	134,75±6,92	134,73±7,23
4 тижні	135,03±7,29	134,67±7,29	134,92±8,03	134,69±6,96	134,87±7,19
8 тижнів	134,97±7,55	134,65±7,34	134,87±8,09	134,71±6,99	134,90±7,09
12 тижнів	134,96±7,51	134,62±7,32	134,89±8,11	134,35±6,89	134,94±7,14
16 тижнів	134,98±7,31	134,67±7,37	134,99±8,07	134,71±7,05	134,95±7,09
Лейкоцити, гіга/л					
До лікування	6,42±0,88	6,42±0,87	6,40±0,89	6,43±0,86	6,41±0,87
2 тижні	6,40±0,89	6,43±0,86	6,43±0,86	6,42±0,88	6,42±0,87
4 тижні	6,42±0,87	6,40±0,89	6,42±0,88	6,42±0,89	6,43±0,86
8 тижнів	6,41±0,87	6,40±0,89	6,43±0,86	6,42±0,87	6,40±0,89
12 тижнів	6,43±0,86	6,42±0,88	6,40±0,89	6,42±0,87	6,40±0,87
16 тижнів	6,40±0,85	6,42±0,88	6,42±0,87	6,40±0,89	6,43±0,86
ШОЕ, мм/год					
До лікування	5,71±1,19	5,72±1,18	5,74±1,19	5,74±1,17	5,72±1,17
2 тижні	5,72±1,18	5,74±1,19	5,74±1,17	5,72±1,16	5,71±1,19
4 тижні	5,72±1,17	5,72±1,18	5,72±1,16	5,72±1,18	5,74±1,19
8 тижнів	5,72±1,18	5,72±1,18	5,74±1,19	5,74±1,19	5,74±1,17
12 тижнів	5,72±1,19	5,74±1,19	5,74±1,17	5,74±1,17	5,72±1,18
16 тижнів	5,71±1,19	5,72±1,18	5,74±1,19	5,71±1,19	5,71±1,17

тиждень) цей показник статистично значущо не змінювався ($p > 0,05$) і знаходився в діапазоні 4,50-4,52 тера/л (табл. 1).

Недостовірними були також зміни з боку рівня гемоглобіну у хворих усіх п'яти груп. Так, в 1-ій групі пацієнтів до початку лікування середнє значення показника рівня гемоглобіну складало 134,48 г/л, а через 2, 4, 8, 12 і 16 тижнів проведення фармакотерапевтичних заходів – відповідно 134,61; 134,97; 134,55 і 134,85 г/л ($p > 0,05$) (табл. 1). У 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах хворих показник рівня гемоглобіну в ході дослідження змінювався відповідно від значення 134,61 г/л до 134,67 г/л; 134,97 г/л – 134,99 г/л; 134,55 – 134,71 і

134,85 – 134,95 ($p > 0,05$) (табл. 1).

Не було достовірних змін і з боку кількості лейкоцитів у хворих всіх п'яти груп протягом всього терміну лікування. Коливання середнього значення цього показника у всіх хворих знаходилось у межах від 6,40 гіга/л до 6,43 гіга/л (табл. 1), що свідчить про відсутність впливу всіх фармакотерапевтичних заходів на лейкоцитарну формулу.

Також не спостерігалось достовірних змін з боку показника ШОЕ, цей показник у хворих усіх груп знаходився в межах фізіологічної норми, а саме – в діапазоні від 5,71 мм/год до 5,74 мм/год (табл. 1).

Аналізуючи динаміку змін з боку біохімічних показників кро-

ві (вміст загального білірубину, аланінової трансамінази, аспарагінової трансамінази, лужної фосфатази і креатиніну) у хворих з АГ, асоційованою з ІР, залежно від фармакотерапевтичних заходів у групах хворих, можна відзначити, що всі варіанти медикаментозного лікування не чинять на ці показники істотного впливу (табл. 2).

Так, у хворих 1-ої групи до початку лікування середнє значення показника рівня білірубину складало 7,06 мкмоль/л, а через 6 місяців лікування – 7,04 мкмоль/л (табл. 2). У хворих 2-ої, 3-ої, 4-ої і 5-ої груп пацієнтів динаміка середнього значення показника рівня білірубину була відповідно такою: до почат-

Таблиця 2

Зміни біохімічних показників крові при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітогotropних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$, n=323

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Білірубін, мкмоль/л					
До лікування	7,06±0,86	7,05±0,85	7,05±0,84	7,04±0,87	7,04±0,84
2 тижні	7,05±0,85	7,05±0,84	7,06±0,86	7,05±0,85	7,05±0,85
4 тижні	7,05±0,84	7,04±0,87	7,04±0,87	7,04±0,84	7,06±0,86
8 тижнів	7,04±0,87	7,04±0,84	7,04±0,87	7,06±0,86	7,05±0,85
12 тижнів	7,06±0,86	7,04±0,87	7,05±0,84	7,05±0,85	7,05±0,84
16 тижнів	7,05±0,85	7,04±0,87	7,04±0,84	7,06±0,85	7,05±0,87
Креатинін, мкмоль/л					
До лікування	77,50±5,79	76,53±6,13	77,78±5,71	78,13±5,84	78,21±5,81
2 тижні	78,01±5,79	77,54±5,79	77,52±5,79	77,94±5,77	78,11±5,81
4 тижні	77,94±5,39	77,52±5,63	77,54±5,79	77,89±5,76	78,15±5,84
8 тижнів	77,52±5,79	78,11±5,81	76,89±6,10	77,50±5,73	78,01±5,79
12 тижнів	76,87±6,12	78,02±5,70	76,59±6,12	76,51±5,70	77,38±5,72
16 тижнів	76,56±6,18	78,13±5,88	76,41±6,02	76,50±6,88	76,50±5,79
Лужна фосфатаза, Од/л					
До лікування	98,32±6,91	101,57±5,33	102,01±6,17	100,08±5,85	99,64±6,24
2 тижні	99,04±6,54	98,56±6,18	101,98±5,81	99,94±6,86	100,03±5,90
4 тижні	100,01±6,86	99,64±6,33	100,04±5,87	100,18±6,82	100,01±5,83
8 тижнів	100,03±6,92	100,28±5,88	100,11±5,90	98,72±6,27	100,12±5,34
12 тижнів	99,84±6,28	100,43±5,74	100,53±5,92	99,15±6,97	99,60±6,67
16 тижнів	100,03±6,94	100,13±5,94	99,65±6,27	100,09±5,54	98,84±6,96
АСТ, Од/л					
До лікування	23,03±1,16	21,87±1,09	24,14±1,24	23,56±1,35	22,18±1,53
2 тижні	23,16±1,15	21,73±1,14	23,96±1,75	23,34±1,27	21,97±1,19
4 тижні	23,76±1,23	21,97±1,21	23,52±1,31	23,28±1,21	21,38±1,39
8 тижнів	23,96±1,71	21,88±1,19	23,45±1,25	23,16±1,15	21,33±1,44
12 тижнів	23,33±1,22	22,08±1,13	23,59±1,30	23,06±1,54	21,77±1,14
16 тижнів	23,13±1,12	22,01±1,23	23,64±1,64	22,98±1,51	21,93±1,19
АЛТ, Од/л					
До лікування	21,87±1,22	24,32±1,75	23,71±1,15	21,96±1,54	23,03±1,27
2 тижні	21,73±1,14	24,34±1,64	23,62±1,21	21,83±1,56	23,06±1,25
4 тижні	21,33±1,44	24,22±1,29	23,56±1,32	21,78±1,44	23,01±1,21
8 тижнів	21,38±1,39	24,19±1,44	23,52±1,39	21,73±1,49	23,06±1,33
12 тижнів	21,57±1,24	24,04±1,74	23,45±1,41	21,76±1,54	23,10±1,26
16 тижнів	21,63±1,31	24,01±1,38	23,42±1,37	21,79±1,48	23,12±1,29

ку лікування – 7,05 мкмоль/л; 7,05 мкмоль/л; 7,04 мкмоль/л і 7,04 мкмоль/л. Через 16 тижнів терапії – 7,04 мкмоль/л; 7,04 мкмоль/л; 7,06 мкмоль/л і 7,05 мкмоль/л відповідно (табл. 2). У всіх випадках з боку цього показника статистично значущих відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$). Також зміни рівня білірубіну не були виявлені через 2, 4, 8 і 12 тижнів лікування ($p > 0,05$) (табл. 2).

Не спостерігалось статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) впродовж 16-ти тижнів медикаментозного лікування у хворих з АГ, асоційованою з ІР, з боку рівня креатиніну (табл. 2). У 1 групі хворих середнє значення цього показника до початку лікування складало $77,50 \pm 5,79$ мкмоль/л, а до кінця періоду спостереження – $76,56 \pm 6,18$ мкмоль/л (табл. 2). У хворих 2-ої, 3-ої, 4-ої і 5-ої груп до

лікування середнє значення показника складало $76,53 \pm 6,13$ мкмоль/л; $77,78 \pm 5,71$ мкмоль/л; $78,13 \pm 5,84$ мкмоль/л і $78,21 \pm 5,81$ мкмоль/л, а до кінця 16-ти тижнів він залишався практично без змін і складав відповідно $78,13 \pm 5,88$ мкмоль/л; $76,41 \pm 6,02$ мкмоль/л; $76,50 \pm 6,88$ мкмоль/л і $76,50 \pm 5,79$ мкмоль/л (табл. 2). Рівень креатиніну у всіх групах пацієнтів залишався без істотних коливань через 2, 4, 8

Таблиця 3

Зміни показників мінерального обміну при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітотропних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$, n=323

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Натрій, ммоль/л					
До лікування	143,04±1,82	143,51±1,67	141,62±1,45	142,46±1,69	142,44±1,56
2 тижні	142,96±1,79	143,32±1,41	141,31±1,41	142,17±1,35	142,13±1,49
4 тижні	142,74±1,66	143,21±1,36	141,04±1,48	142,01±1,39	141,84±1,52
8 тижнів	142,11±1,34	143,12±1,27	140,72±1,42	141,82±1,46	141,51±1,43
12 тижнів	141,94±1,56	142,81±1,60	140,37±1,55	141,39±1,53	141,14±1,26
16 тижнів	141,64±1,26	142,42±1,58	140,22±1,40	140,92±1,41	140,76±1,50
Калій, ммоль/л					
До лікування	3,78±0,76	3,81±0,72	3,76±0,69	3,80±0,58	3,79±0,67
2 тижні	3,79±0,74	3,81±0,71	3,78±0,66	3,81±0,52	3,80±0,63
4 тижні	3,81±0,71	3,83±0,67	3,81±0,56	3,81±0,71	3,82±0,58
8 тижнів	3,83±0,62	3,84±0,59	3,85±0,51	3,83±0,61	3,84±0,48
12 тижнів	3,87±0,51	3,85±0,53	3,88±0,46	3,85±0,49	3,86±0,41
16 тижнів	3,90±0,48	3,89±0,51	3,91±0,39	3,88±0,42	3,89±0,55
Кальцій, ммоль/л					
До лікування	2,31±0,08	2,27±0,11	2,29±0,09	2,30±0,12	2,29±0,11
2 тижні	2,29±0,09	2,29±0,09	2,27±0,08	2,31±0,09	2,28±0,10
4 тижні	2,30±0,10	2,26±0,12	2,29±0,07	2,29±0,10	2,30±0,09
8 тижнів	2,31±0,09	2,27±0,07	2,30±0,09	2,28±0,11	2,29±0,09
12 тижнів	2,32±0,06	2,28±0,10	2,31±0,06	2,30±0,08	2,28±0,11
16 тижнів	2,31±0,10	2,28±0,11	2,30±0,08	2,31±0,11	2,29±0,08
Хлор, ммоль/л					
До лікування	103,30±1,43	101,98±1,39	102,09±1,78	100,96±1,65	101,87±1,54
2 тижні	103,26±1,39	101,79±1,26	102,11±1,71	101,02±1,59	101,95±1,51
4 тижні	103,32±1,41	101,83±1,32	102,04±1,82	100,95±1,51	101,81±1,46
8 тижнів	103,28±1,32	101,91±1,36	102,09±1,43	100,98±1,49	101,79±1,59
12 тижнів	103,24±1,45	101,90±1,34	102,02±1,39	100,94±1,61	101,83±1,42
16 тижнів	103,31±1,40	101,93±1,29	101,99±1,46	100,89±1,63	101,80±1,38

і 12 тижнів лікування (табл. 2), статистично значущих відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$).

Зміни з боку показників рівня ферментів печінки – лужної фосфатази, аланінової трансамінази і аспарагінової трансамінази у всіх групах хворих з АГ, асоційованою з ІР, носили схожий характер. Так, рівень лужної фосфатази відповідно в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах до початку проведення лікування відповідно складав 98,32±6,91 Од/л; 101,57±5,33 Од/л; 102,01±6,17 Од/л, 100,08±5,85 Од/л і 99,64±6,24 Од/л (табл. 2). Дані значення рівня лужної фосфатази знаходяться в межах нормальних, а проведення фармакопеп-

тичних заходів протягом 16-ти тижнів не викликало їх змін. До кінця дослідження значення цього показника склали 100,03±6,94 Од/л; 101,13±5,94 Од/л; 99,65±6,27 Од/л; 100,09±5,54 Од/л і 98,84±6,96 Од/л відповідно в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах, статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Практично схожою була динаміка показників рівнів аспарагінової і аланінової трансамінази у всіх групах хворих. До початку лікування значення АСТ і АЛТ в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах відповідно склали 23,03±1,16 Од/л і 21,87±1,22 Од/л; 21,87±1,09 Од/л і 24,32±1,75 Од/л; 24,14±1,24 Од/л і 23,71±1,15 Од/л; 23,56±1,35 Од/л і 21,96±1,54 Од/л; 22,18±

1,53 Од/л і 23,03±1,27 Од/л (табл. 2). Фармакопептичні заходи, що проводяться, в групах з АГ, асоційованою з ІР, не викликали статистично значущого ($p > 0,05$) підвищення/зниження цих показників протягом 16-ти тижнів. До кінця цього терміну значення рівнів цих ферментів склали 23,33±1,22 Од/л і 21,63±1,31 Од/л; 22,08±1,13 Од/л і 24,01±1,38 Од/л; 23,59±1,30 Од/л і 23,42±1,37 Од/л; 23,06±1,54 Од/л і 21,79±1,48 Од/л; 21,77±1,14 Од/л і 23,12±1,29 Од/л відповідно в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах хворих (табл. 2). Всі зміни показників під час дослідження були недостовірні ($p > 0,05$).

Важливим моментом є відсутність істотного впливу фар-

макотерапевтичних заходів, що проводяться, на мінеральний обмін. Так, рівні натрію, калію, кальцію і хлору до лікування в 1-ій групі склали відповідно $143,04 \pm 1,82$ ммоль/л; $3,78 \pm 0,76$ ммоль/л; $2,31 \pm 0,08$ ммоль/л і $103,30 \pm 1,43$ мкмоль/л; в 2-ій групі: $143,51 \pm 1,67$ ммоль/л; $3,81 \pm 0,72$ ммоль/л; $2,27 \pm 0,11$ ммоль/л; $101,98 \pm 1,39$ мкмоль/л; в 3-ій групі: $141,62 \pm 1,45$ ммоль/л; $3,76 \pm 0,69$ ммоль/л; $2,29 \pm 0,09$ ммоль/л; $102,09 \pm 1,78$ мкмоль/л; в 4-ій групі: $142,46 \pm 1,69$ ммоль/л; $3,80 \pm 0,58$ ммоль/л; $2,30 \pm 0,12$ ммоль/л; $100,96 \pm 1,65$ мкмоль/л; в 5-ій групі: $142,44 \pm 1,56$ ммоль/л; $3,79 \pm 0,67$ ммоль/л; $2,29 \pm 0,11$ ммоль/л; $101,87 \pm 1,54$ мкмоль/л. Не спостерігається статистично значимої зміни ($p > 0,05$) рівнів нат-

рію, калію, кальцію і хлору впродовж 16-ти тижнів лікування у всіх групах хворих (табл. 3).

При проведенні дисперсійного аналізу статистично значущих відмінностей не виявлено. Це означає, що всі виявлені зміни носять випадковий, а не закономірний характер, тобто результати належать одній генеральній сукупності. Таким чином, продемонстровано, що фармакотерапевтичні заходи, які включають засоби корекції метаболічних порушень (розиглітазон, розиглітазон + тіотриазолін метформін і метформін + тіотриазолін) при ГХ, асоційованій з ІР, не чинять ушкоджуючої дії на процеси кровотворення, а також основні обмінні процеси в організмі.

ВИСНОВОК

Оцінюючи вплив медикаментозного лікування, можна зробити висновок, що впродовж 16-ти тижнів усі варіанти фармакотерапевтичних заходів, що включають засоби корекції метаболічних порушень (розиглітазон, розиглітазон + тіотриазолін метформін і метформін + тіотриазолін) при ГХ, асоційованій з ІР, безпечні. Всі лікарські засоби не чинять ушкоджуючої дії на гемопоез, не викликають змін з боку важливих видів обміну (азотистого і мінерального). Це дозволяє розраховувати на відсутність або мінімальну негативну дію на органи і системи при більш тривалому вживанні цих препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Ярмыш Н.В., Кравченко Н.А. // *Укр. терапевт. журн.* – 2010. – №3. – С. 7-14.
2. Гринь В.К., Нальотова О.М. // *Клін. фармація.* – 2006. – Т. 10, №3. – С. 9-11.
3. Гринь В.К., Нальотова О.М. // *Клін. фармація.* – 2007. – Т. 11, №3. – С. 25-27.
4. Гуменюк А.Ф. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №5 (73). – С. 25-32.
5. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. // *Терапевт. архив.* – 2006. – №10. – С. 21-26.
6. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №1 (69). – С. 17-25.
7. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. // *Справочник поликлинического врача.* – 2005. – №5. – С. 59-66.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. // *Consilium medicum.* – 2005. – Т. 7, №9. – С. 725-733.
9. Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцев Н.В. и др. // *Клин. медицина.* – 2006. – №5. – С. 65-68.
10. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевадьде С.В. // *Кардиол.* – 2008. – Т. 48, №2. – С. 72-87.
11. Коваль С.М., Снігурська І.О. // *Укр. терапевт. журн.* – 2009. – №4. – С. 109-116.
12. Кукуес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. // *Рус. мед. журн.* – 2006. – Т. 14, №20. – С. 48-54.
13. Купновицька І.Г., Ковальчук Л.В., Белегай Р.І. // *Галиц. лікар. вісник.* – 2010. – Т. 17, №3. – С. 61-64.
14. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. *Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat.* – Д.: «Папакица Е.К.», 2006. – 214 с.
15. Мамедов М.Н. // *Кардиол.* – 2004. – №4. – С. 95-100.
16. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. // *Consilium medicum.* – 2006. – №5. – С. 320-324.
17. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. *Метаболитотропные препараты.* – Запорожье, 2007. – 309 с.
18. Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis.* – 2006. – Vol. 16, №5. – P. 339-344.
19. Cziraky M.J. // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2004. – № 4. – P. 478-488.
20. Elliott W.J. // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2007. – Vol. 32, №4. – P. 201-259.
21. Fisman E.Z., Tenenbaum A. // *Cardiovascular. Diabetol.* – 2009. – №8. – P. 38-51.
22. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. // *Circulation.* – 2004. – №109. – P. 551-556.

послуг CRO в процесі проведення КД може звільнити фармвиробників від суттєвих фінансових втрат при виведенні нового ЛЗ на ринок [3, 4, 11, 12, 13, 14].

Слід зазначити, що протягом останніх кількох років Україна стала одним з ключових місць проведення КД міжнародними фармацевтичними компаніями (ФК). Проте, як свідчить практика, особливості чинного законодавства, процедури митного очищення, сертифікації ЛЗ і біологічних зразків і матеріалів (БЗіМ), які ввозяться в Україну, обумовлюють високі вимоги до якості логістичного супроводу даних досліджень. У зв'язку з цим на ринку клінічної логістики України почали активно з'являтися CRO, які спеціалізуються на наданні подібних послуг [5, 6, 10, 11]. За цих умов розробка методичних засад оцінки діяльності та конкурентоспроможності CRO з надання логістичних послуг у сфері КД як важливої умови підвищення якості та ефективності останніх набуває особливої актуальності.

З огляду на необхідність впровадження сучасних технологій та інструментів логістики у сферу КД для забезпечення необхідного рівня якості та ефективності їх проведення метою дослідження стала розробка методики оцінки діяльності і рівня конкурентоспроможності CRO з надання логістичних послуг у сфері КД.

Матеріали та методи

З метою визначення показників, які характеризують рівень ефективності діяльності і конкурентоспроможності CRO з надання логістичних послуг у сфері КД, проводилося анкетування. Експерти залучали фахівців, які мають практичний досвід роботи в галузі клінічної логістики. Вимоги щодо відбору експертів ґрунтувалися на стажі роботи, який має складати не менше 5 років, наявності

вищої освіти і практичного досвіду роботи у відповідній сфері. Кількість експертів, які взяли участь в анкетуванні, становила 30 осіб.

Результати та їх обговорення

З даних практики і огляду наукових джерел можна зробити висновок, що жодна з вітчизняних ФК не є самодостатньою для реалізації всього комплексу наукових досліджень протягом життєвого циклу ЛЗ [3, 5, 6, 10]. Для успішного функціонування в умовах глобалізації, економічної нестабільності від компаній потрібна висока швидкість реагування та ефективність діяльності. В цьому відношенні використання аутсорсингу виступає в ролі катализатора подальшого розвитку ФК [1, 2, 5, 6].

Дослідження показали, що основними перевагами для ФК при передачі CRO в аутсорсинг процесів, пов'язаних з логістикою, є: можливість працювати більш раціонально та ефективно; приймати рішення, не обмежуючись in-house можливостями; зменшувати витрати; підвищувати контрольованість бюджету завдяки прогнозованій ціні на надання послуги; нарощувати гнучкість у мінливих ринкових умовах; фокусувати увагу на головних компетенціях; інтегрувати системи управління ризиками в систему управління менеджменту якості; зменшувати інвестиції у внутрішню інфраструктуру; забезпечувати більш широкий доступ ФК до інновацій тощо [3, 4, 5, 6, 11, 14].

З метою оптимізації вибору CRO з надання логістичних послуг при проведенні КД було розроблено відповідний алгоритм (рис. 1).

Перелік показників, які були відібрані на попередньому етапі для оцінки конкурентоспроможності CRO у сфері клінічної логістики, наведено на рис. 2.

Ступінь узгодженості висновків експертів, який вимірював-

ся за допомогою коефіцієнта конкордації ($W = 0,929$), можна визнати як високий. Значущість коефіцієнта конкордації оцінювалася за допомогою розрахунку критерію Пірсона (χ^2) і його порівняння з табличним значенням для ступенів свободи $n - 1$. Оскільки розрахункове значення χ^2 суттєво перевищує табличне 195,218, це підтверджує не випадковість узгодженості висновків експертів.

Гістограму і полігон розподілення рангів за показниками оцінки конкурентоспроможності CRO у сфері клінічної логістики наведено на рис. 3.

За характером розподілення на другому етапі фільтрації для подальшої оцінки діяльності CRO у сфері клінічної логістики відібрані п'ятнадцять найбільш значущих показників: можливість підготовки необхідного пакету документів для митного оформлення за клієнта (X_1); можливість митного оформлення вантажів на різних митних постах (X_2); наявність власного митного брокера (X_3); наявність власного митно-ліцензійного складу (X_4); час виконання всіх митних процедур (X_5); можливість роботи з різними температурними режимами (X_6); наявність на транспортних засобах валідованих температурних датчиків (ТТ4, Libero) (X_7); можливість надання необхідної тари, яка забезпечує підтримку необхідних температурних режимів у процесі транспортування ЛЗ і БЗіМ (X_8); можливість відстеження статусу вантажів в on-line режимі (X_9); час транспортування ЛЗ і БЗіМ (X_{10}); реєстрація і документування показників температури та вологості (X_{11}); валідація процесів та обладнання (X_{12}); наявність сучасної системи складського обліку (X_{13}); наявність зони карантину на складі (X_{14}); обслуговування процесів повернення ЛЗ і БЗіМ (X_{15}).

На підставі проведених розрахунків за методикою [10] бу-

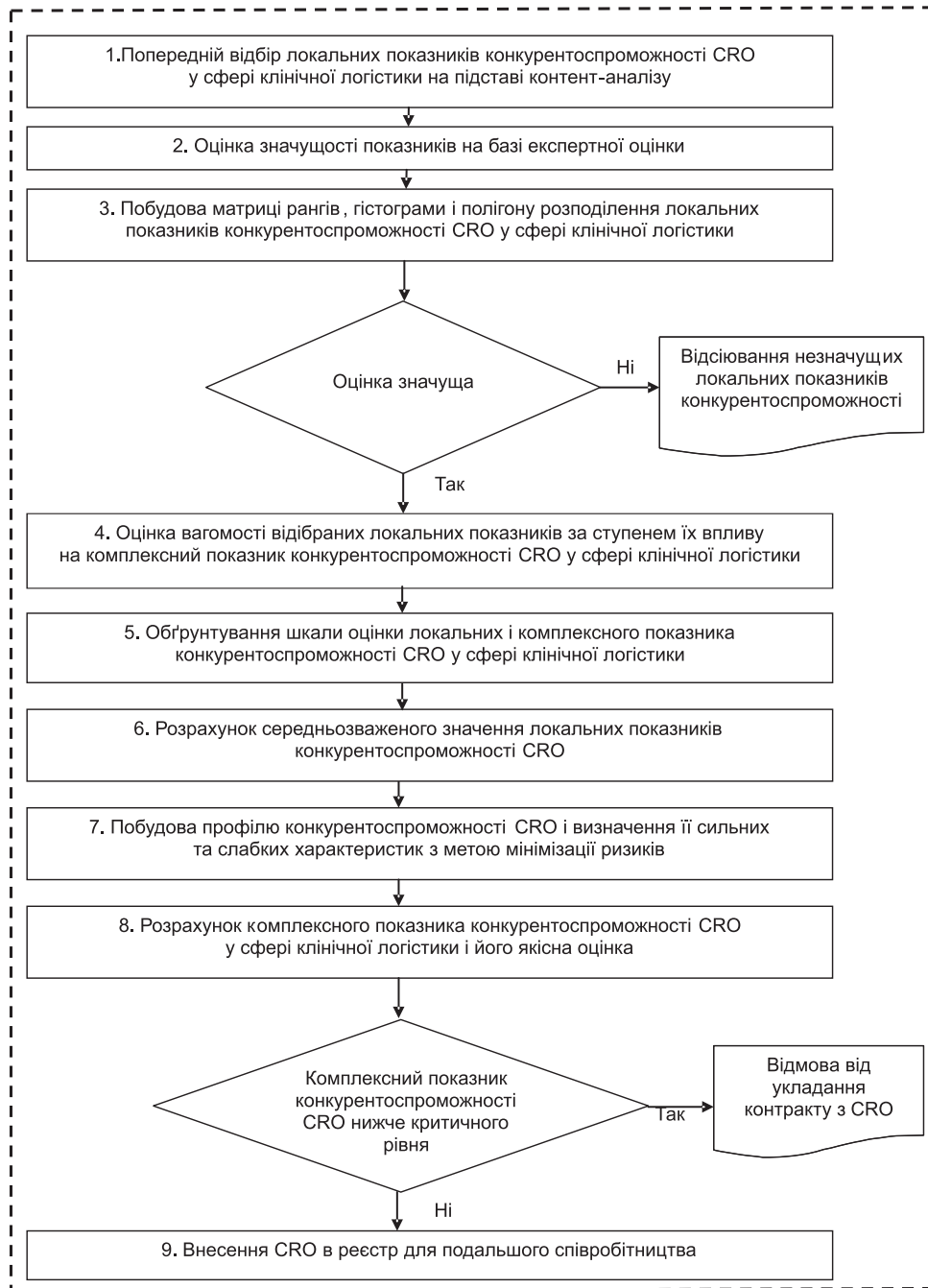


Рис. 1. Блок-схема алгоритму оцінки діяльності і конкурентоспроможності CRO у сфері клінічної логістики

ли одержані значення коефіцієнтів вагомості для показників, що визначають конкурентоспроможність CRO у сфері клінічної логістики: $\beta_1 - 0,10$; $\beta_2 - 0,09$; $\beta_3 - 0,09$; $\beta_4 - 0,08$; $\beta_5 - 0,08$; $\beta_6 - 0,07$; $\beta_7 - 0,06$; $\beta_8 - 0,06$; $\beta_9 - 0,05$; $\beta_{10} - 0,05$; $\beta_{11} - 0,04$; $\beta_{12} - 0,04$; $\beta_{13} - 0,04$; $\beta_{14} - 0,03$; $\beta_{15} - 0,03$.

Для оцінки конкурентоспроможності CRO за визначеними показниками запропонована трирівнева шкала, у відповідності з якою якісні оцінки експертів трансформуються в кількісні показники: висока оцінка – 1,5 бали; середня оцінка – 1 бал; низька оцінка – 0,5 бали (табл. 1).

Досить важливим з точки зору визначення сильних та слабких аспектів кожної CRO в процесі їх вибору з боку організації-замовника є побудова профілю конкурентоспроможності контрактної організації.

Приклад побудови профілю конкурентоспроможності CRO з надання логістичних послуг у сфері КД – Clinical Trials Logistics (Київ) наведено в табл. 2. Розрахунки проводилися на підставі результатів моніторингу ринку логістичних послуг Асоціацією організацій з клінічних досліджень [7].

Зазначимо, що побудова профілю конкурентоспроможності CRO дає змогу чітко визначити її переваги (недоліки) стосовно всіх надаваних послуг у сфері клінічної логістики. Як вид-

ли одержані значення коефіцієнтів вагомості для показників, що визначають конкурентоспроможність CRO у сфері клінічної логістики: $\beta_1 - 0,10$; $\beta_2 - 0,09$; $\beta_3 - 0,09$; $\beta_4 - 0,08$; $\beta_5 - 0,08$; $\beta_6 - 0,07$; $\beta_7 - 0,06$; $\beta_8 - 0,06$; $\beta_9 - 0,05$; $\beta_{10} - 0,05$; $\beta_{11} - 0,04$; $\beta_{12} - 0,04$; $\beta_{13} - 0,04$; $\beta_{14} - 0,03$; $\beta_{15} - 0,03$.

Для оцінки конкурентоспроможності CRO за визначеними показниками запропонована трирівнева шкала, у відповідності з якою якісні оцінки експертів трансформуються в кількісні показники: висока оцінка – 1,5 бали; середня оцінка – 1 бал; низька оцінка – 0,5 бали (табл. 1).

Досить важливим з точки зору визначення сильних та слабких аспектів кожної CRO в процесі їх вибору з боку організації-замовника є побудова профілю конкурентоспроможності контрактної організації.

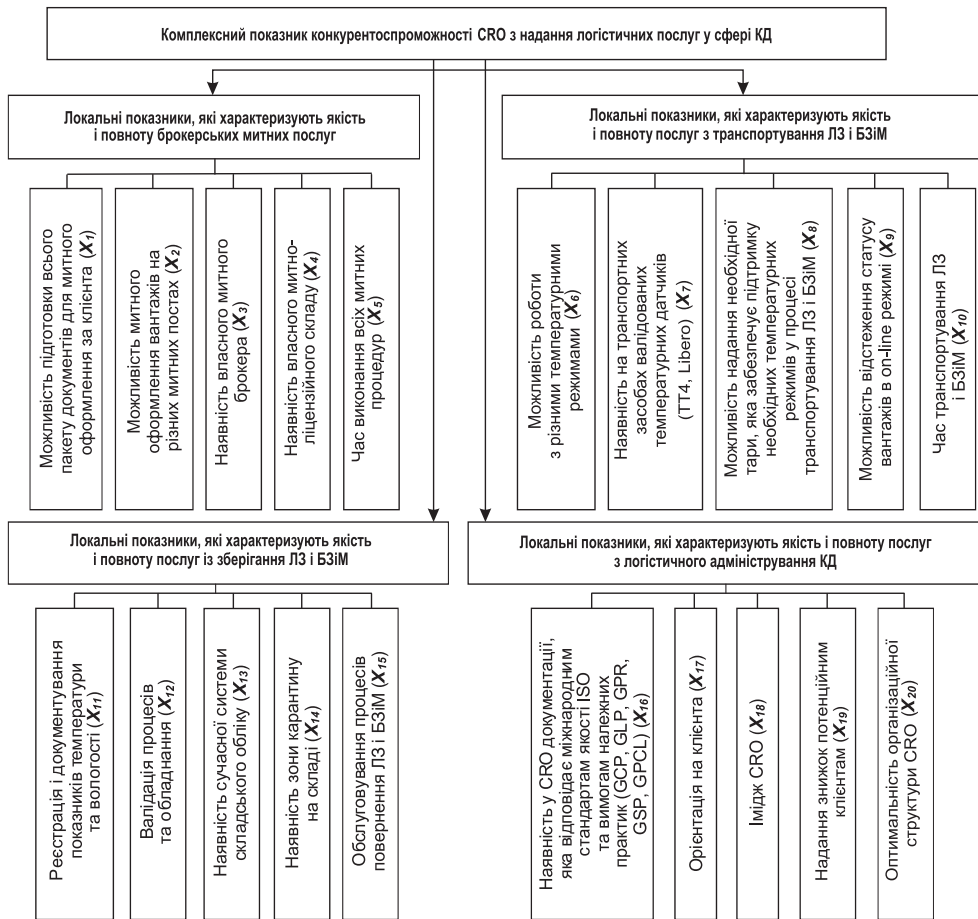


Рис.2. Запропонована система локальних показників для оцінки комплексного показника конкурентоспроможності CRO з надання послуг у сфері клінічної логістики

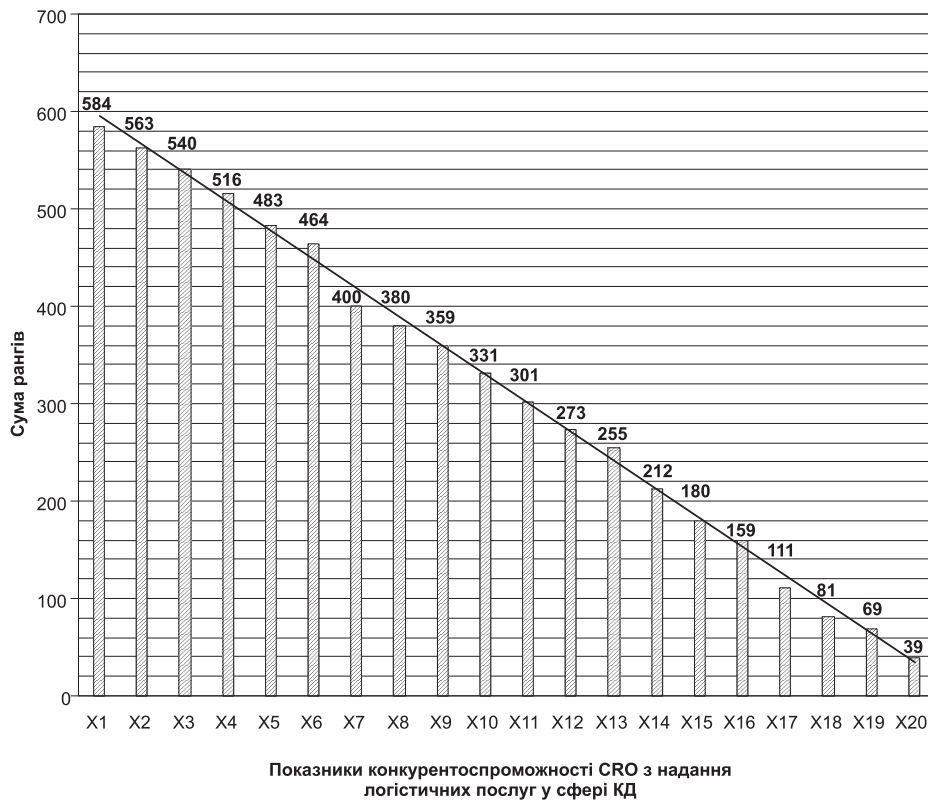


Рис. 3. Гістограма і полігон розподілення за рангами показників конкурентоспроможності CRO з надання логістичних послуг у сфері КД

Таблиця 1

**Шкала оцінки показників конкурентоспроможності CRO
з надання логістичних послуг у сфері клінічних досліджень**

Показники оцінки конкурентоспроможності CRO	Шкала оцінки, бали		
	1,5	1	0,5
1	2	3	4
1. Можливість підготовки всього пакету документів для митного оформлення за клієнта: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
2. Можливість митного оформлення вантажів на різних митних постах: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
3. Наявність власного кваліфікованого митного брокера: – фірма має ефективну систему перепідготовки кадрів, керівний персонал регулярно підвищує свою кваліфікацію; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
4. Наявність власного митно-ліцензійного складу у CRO: – існує власний митно-ліцензійний склад; – оренда митно-ліцензійного складу; – не має власного митно-ліцензійного складу;	+	+	+
5. Час виконання всіх митних процедур: – точне дотримання часу виконання всіх митних процедур, обумовленого у договорі; – відхилення від договірних умов на 5%; – відхилення від договірних умов на 10%.	+	+	+
6. Можливість роботи з різними температурними режимами: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
7. Наявність на транспортних засобах валідованих температурних датчиків: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
8. Можливість надання необхідної тари, яка забезпечує підтримку необхідних температурних режимів у процесі транспортування ЛЗ і БЗіМ: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
9. Можливість відстеження статусу вантажів в on-line режимі: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
10. Час транспортування ЛЗ і БЗіМ: – точне дотримання часу транспортування, обумовленого у договорі; – відхилення від договірних умов на 5%; – відхилення від договірних умов на 10%.	+	+	+
11. Реєстрація і документування показників температури та вологості: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
12. Валідація процесів та обладнання: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+

Продовження табл. 1

1	2	3	4
13. Наявність сучасної системи складського обліку: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
14. Наявність зони карантину на складі: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+
15. Обслуговування процесів повернення ЛЗ і БЗіМ: – відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – частково відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником; – не відповідає вимогам, які висуваються організацією-замовником.	+	+	+

Таблиця 2

Приклад побудови профілю конкурентоспроможності CRO у сфері клінічної логістики

Показники, що впливають на рівень конкурентоспроможності CRO	Вагомість показника β_i	Шкала оцінки, бали			Середня експертна оцінка показника (\bar{I}_i)	Середня зважена оцінка показника ($\beta_i \times \bar{I}_i$)
		1,5	1	0,5		
1. Показники, які характеризують якість і повноту брокерських митних послуг						
1.1. Можливість підготовки всього пакету документів для митного оформлення за клієнта (X_1)	0,10				1,5	0,15
1.2. Можливість митного оформлення вантажів на різних митних постах (X_2)	0,09				1	0,09
1.3. Наявність власного митного брокера (X_3)	0,09				1,5	0,14
1.4. Наявність власного митно-ліцензійного складу (X_4)	0,08				1,5	0,12
Час виконання всіх митних процедур (X_5)	0,08				1	0,08
2. Показники, які характеризують якість і повноту послуг з транспортування ЛЗ і БЗіМ						
2.1. Можливість роботи з різними температурними режимами (X_6)	0,07				1,5	0,11
2.2. Наявність на транспортних засобах валідованих температурних датчиків (X_7)	0,06				1,5	0,09
2.3. Можливість надання необхідної тари, яка забезпечує підтримку необхідних температурних режимів в процесі транспортування ЛЗ і БЗіМ (X_8)	0,06				1,5	0,09
2.4. Можливість відстеження статусу вантажів в on-line режимі (X_9)	0,05				1	0,05
2.5. Час транспортування ЛЗ і БЗіМ (X_{10})	0,05				1	0,05
3. Показники, які характеризують якість і повноту послуг із зберігання ЛЗ і БЗіМ						
3.1. Реєстрація і документування показників температури та вологості (X_{11})	0,04				1,5	0,06
3.2. Валідація процесів та обладнання (X_{12})	0,04				1,5	0,06
3.3. Наявність сучасної системи складського обліку (X_{13})	0,04				1,5	0,06
3.4. Наявність зони карантину на складі (X_{14})	0,03				1,5	0,05
3.5. Обслуговування процесів повернення ЛЗ і БЗіМ (X_{15})	0,03				1,5	0,05
Комплексний показник конкурентоспроможності CRO						1,25

но з даних, наведених в табл. 2, найбільш сильними аспектами аналізованої CRO є можливість підготовки всього пакету документів для митного оформлення за клієнта, наявність власного митного брокера, наявність на транспортних засобах валідованих температурних датчиків і можливість роботи з різними температурними режимами, валідація процесів та обладнання тощо. Більш слабкими сферами діяльності є достатньо тривалий час виконання всіх митних процедур, відсутність можливості відстеження статусу вантажів в on-line режимі та ін. По результатах дослідження встановлено, що комплексний показник конкурентоспроможності для компанії Clinical Trials Logistics становить 1,25, тобто є достатньо високим. Визначено, що критичним є рівень комплексного показника конкурентоспроможності CRO менший за $\geq 0,75$. За цих умов залучення організацією-замовником CRO для надання логістичних послуг при проведенні КД стає недоцільним.

Отже, при оцінюванні та виборі CRO організація-замовник повинна керуватися відповід-

ними методичними підходами та враховувати певні критерії. В національному GCP вказується, що замовник несе відповідальність за оцінку можливості виконавця успішно виконувати необхідну роботу та за внесок у контракт положень, які гарантують дотримання принципів та правил належних фармацевтичних практик [5, 7, 11]. Таким чином, вибір CRO повинен базуватися на системі забезпечення якості, у тому числі на системі аналізу ризиків за участі самої CRO.

Для того, щоб розглядати CRO як потенційного виконавця логістичних послуг, остання повинна мати: документовані процедури про порядок проведення кваліфікації / рекваліфікації, можливості для проведення кваліфікації; відповідальних осіб (відносно посадових інструкцій) у штаті; підписані договори з третіми особами про проведення кваліфікації; розуміння необхідності процесу кваліфікації тощо. Тільки позитивний висновок за перерахованими пунктами робить можливим передачі CRO операційних процедур у сфері КД і відповідно клінічної логістики [1, 2, 7, 8, 11].

ВИСНОВКИ

Якісна логістика досліджуваних ЛЗ відіграє важливу роль у забезпеченні ефективності і результативності КД. Важливою умовою при цьому є обґрунтований вибір організацією-замовником CRO з надання послуг у сфері клінічної логістики.

Розроблено систему показників для оцінки логістичної діяльності CRO.

Запропоновано методику побудови профілю конкурентоспроможності логістичної діяльності CRO у сфері КД. За допомогою розробленої методики визначені сильні і слабкі аспекти логістики однієї з досліджуваних CRO, розрахований комплексний показник конкурентоспроможності CRO у сфері клінічної логістики. Визначене критичне значення цього показника, яке свідчить про недоцільність вибору CRO з боку організації-замовника. Доведено, що запропоновані методичні підходи сприятимуть більш зваженому вибору CRO з боку організації-замовника і зниженню рівня ризиків, пов'язаних з неякісним і несвоєчасним наданням логістичних послуг у сфері КД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров А. Внедрение GDP. Перспективы и проблемы. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: <http://www.gmpnews.ru/2010/12/vnedrenie-gdp-perspektivy-i-problemy/>.
2. Алябьева В.М., Попова В.И., Ковтун Л.И., Бандура О.В. // Провизор. – 2003. – №4. – С. 79.
3. Белоусов Д.Ю. Кризис-менеджмент клинических исследований. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: <http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=1945>.
4. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2006. – 456 с.
5. Михеев А.Г. Как живет CRO в Украине? – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: <http://www.apteka.ua/article/34504>
6. Могилюк В., Резцов Е., Рябко Д., Могилюк Е. Контрактное производство и аутсорсинг в фармотрасли. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: <http://gmpnews.ru/2010/02/kontraktное-proizvodstvo-i-uslugi-outsorsing-v-farmotrasli/>
7. Мониторинг рынка логистических услуг – Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=81.
8. Портер М. Стратегия конкуренции: Методика анализа отраслей и деятельности конкурентов / Пер. с англ. под ред. А.Олейника и Р.Скильского. – К.: Основа, 1997. – 584 с.

9. Посилкіна О.В., Зупанець І.А., Хромих А.Г. // Управління, економіка та забезпечення якості у фармацевції. – 2012. – №2 (22). – С. 78-85.
10. Посилкіна О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В., Загорій Г. В. та ін. Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва: Моногр. / За заг. ред. О.В.Посилкіної. – Х.: Вид-во НФаУ, 2011. – 772 с.
11. Старенькая И. Клинические исследования в Украине: прошлое, реалии, будущее. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: <http://health-ua.com/articles/2071.html>
12. Annual Review of Contract Research Organisations / European Pharmaceutical Contractor, Spring 2002. – [Internet resource]. – Access mode to a site: www.samedanltd.com/members/archives/EPC/Spring2002/MarianeOneill.html.
13. Jayashree W. Clinical Research Outsourcing Overview, Current Scenario&Future Outlook / International Biopharmaceutical Association Publication newsletter, April, 2005.
14. Porter W., Krivavic S. The CRO Advantage: Outsource Clinical Trials To Launch Biotech Development Success / BioPharm International, June 2005. – [Internet resource]. – Access mode to a site: www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=166175.

Адреса для листування: 61140, м. Харків,
вул. О.Невського, 18. Тел. (57) 771-81-47.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.07.2012 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, до складу якого входять амоксицилін та клавуланова кислота (Антибіотики групи пеніциліну. Код АТС J01CR02)

Хвора З. (28 років) для лікування симптоматики гострого бронхіту: кашель із слизово-гнійним харкотинням, підвищена температура тіла до 37,2°C, болі в горлі (самолікування) приймала препарат, до складу якого входять амоксицилін та клавуланова кислота (перорально по 625 мг 2 рази на день). Через 7 днів від початку застосування препарату, до складу якого входять амоксицилін та клавуланова кислота, у хворої з'явилися уртикарії округлої форми. Препарат було відмінено. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону, ентеросгелю, цетиризину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків на 10-ту добу.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення по м. Києву ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України.

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

НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ СВІТОВОГО ДОСВІДУ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ З ЕЛЕКТРОННОЇ РЕЦЕПТУРИ

А.С.Немченко, Л.В.Терещенко, Н.В.Тетерич

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: електронна рецептура; електронні медичні картки; електронна охорона здоров'я

Ефективним напрямком вирішення сучасних проблем порушення рецептурного відпуску лікарських засобів та неконтрольованого самолікування повинно стати впровадження досвіду технологій інтегрованих електронних медичних карток та електронних рецептів у вітчизняну систему охорони здоров'я. Взаємосумісність медичних інформаційних систем вважається однією з головних умов успішної і безпечної передачі інформації про пацієнта між установами. Наведений короткий опис сучасного рівня розвитку медичної інформатики у світі. Авторами акцентується увага на важливості кооперації та обміну інформацією між різними установами охорони здоров'я. Проведено аналіз досвіду провідних країн світу та Росії щодо питань електронних систем охорони здоров'я. Виявлено вагомі переваги електронної охорони здоров'я (eHEALTH) поряд із традиційними системами. Науково узагальнено характеристики основних параметрів систем eHEALTH. Обґрунтовано необхідність розробки та впровадження електронних технологій інтегрованих систем рецептурного обігу лікарських засобів в Україні.

На теперішній час потребують нагального вирішення основні проблеми охорони здоров'я, до яких відносяться: порушення рецептурного відпуску лікарських засобів (ЛЗ) та неконтрольоване самолікування, що негативно відображається на ефективності фармацевтичного забезпечення населення. Це стає перешкодою вступу України до Європейського співтовариства та є одним з головних пріоритетів країни [7].

Сучасний рецепт лікаря в Україні практично не виконує правової функції за рахунок невідповідності обігу ЛЗ сучасному законодавству, тому він втратив економічну сутність з фінансової точки зору – відсутність ефективного механізму реімбурсації та системи медичного страхування і, відповідно, не виконує соціального призначення.

Одним з ефективних напрямків у вирішенні вищезазначених проблем повинно стати впровадження досвіду технологій інтегрованих електронних медичних карток (ЕМК) та електрон-

них рецептів (ЕР) у вітчизняну систему охорони здоров'я [4, 12].

Метою даної статті є аналіз світового досвіду впровадження новітніх технологій з електронної рецептури.

Для досягнення зазначеної мети нами ставились наступні завдання дослідження: проаналізувати досвід провідних країн світу та Росії щодо питань інформатизації системи охорони здоров'я (eHEALTH); обґрунтувати необхідність впровадження новітніх технологій з електронної рецептури в Україні.

Матеріали та методи

Методи, що були використані під час виконання роботи: історико-інформаційний, системного підходу та аналізу, аналітико-синтетичний та графічний.

Результати та їх обговорення

Одним зі шляхів вирішення цієї проблеми є зміна засобу надання медичних та фармацевтичних послуг, а саме: проведення системних досліджень сто-

совно формування основних напрямків розвитку інформаційних технологій в охороні здоров'я України на основі світових тенденцій [1, 6, 8-10, 18-20].

eHealth або електронна охорона здоров'я – це використання інформаційно-комунікаційних технологій як у певному місці, так і на відстані для оптимального вирішення завдань системи суспільної охорони здоров'я. Згідно з директивою ВООЗ А58/21: «eHealth відкриває унікальну перспективу для розвитку суспільної охорони здоров'я завдяки підвищенню рівня справедливості, солідарності, якості життя та медико-санітарної допомоги людині» [1, 6].

З початку XXI сторіччя терміни «електронні медичні картки» – ЕМК та «електронний рецепт» – ЕР набули першочергового значення у медичному та фармацевтичному лексиконі. У теперішній час близько 6% лікарів у всьому світі використовують ЕМК пацієнта [12].

Відомо, що зараз швидко збільшується кількість держав, у яких більша частина рецептів виписується лікарями в елек-

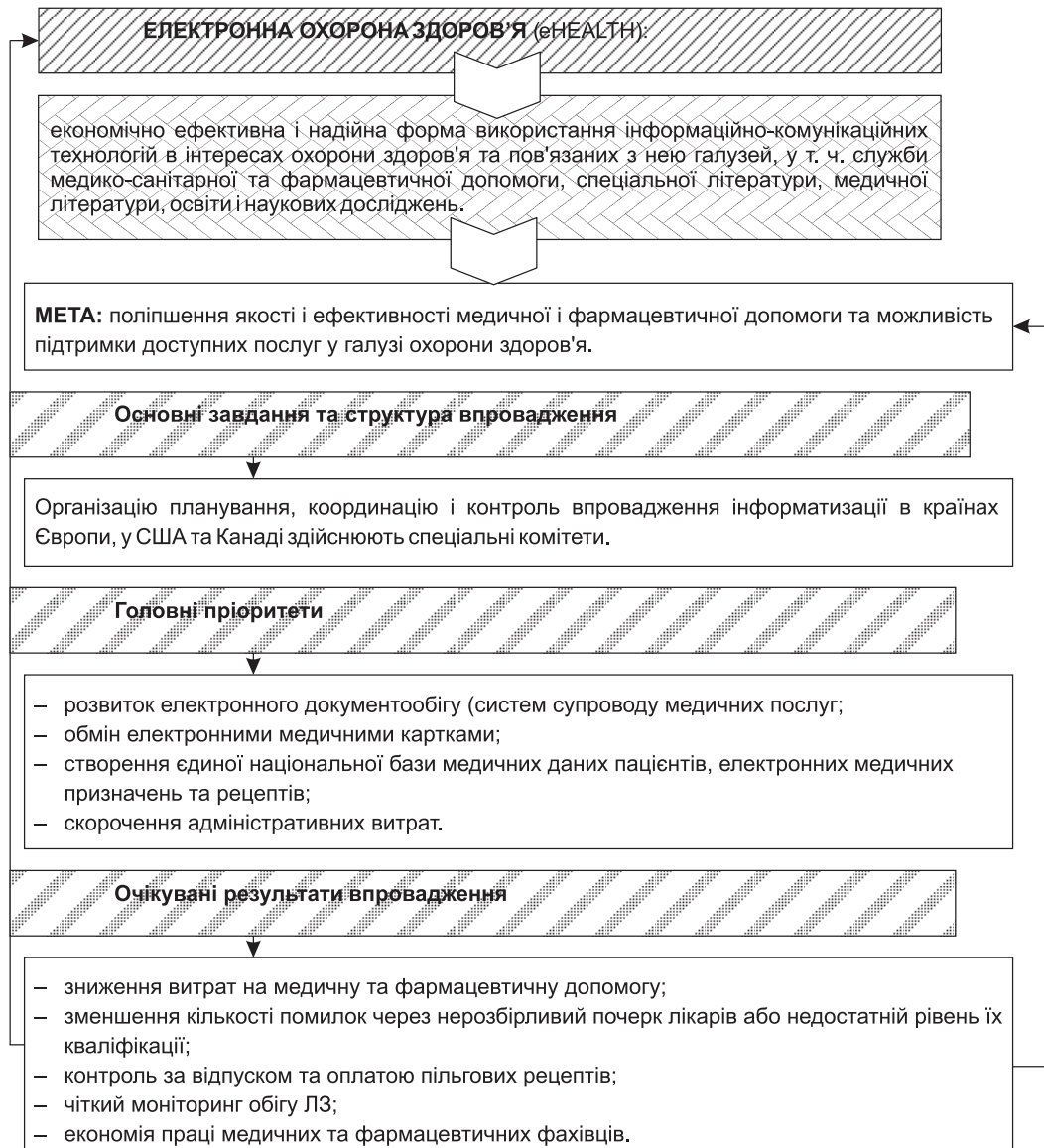


Рис. Характеристика основних параметрів eHEALTH

тронному вигляді. Аптечними закладами, відповідно, здійснюється ефективна та оперативна обробка таких рецептів шляхом автоматизації процесу рецептурного відпуску [4, 11, 12].

Електронний рецепт (digital prescription) є електронним медичним документом у вигляді припису чи вимоги лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) до аптеки щодо відпуску відповідних ЛЗ [12].

ЕР забезпечується електронним підписом лікаря, що дозволяє його ідентифікацію [15]. До переваг ЕР можна віднести такі фактори як істотне зниження кількості помилок через незрозумілий почерк або недостат-

ню кваліфікацію лікаря більш ніж на 90%, економія робочого часу, оперативність надходження рецептів до аптеки, підвищення рівня контрольованості відпуску та оплати пільгових рецептів, ефективне використання інформативної бази щодо обігу ЛЗ тощо [4, 16].

Починаючи з 2004 р., у світі розвиваються цілеспрямовані політичні та медико-соціальні ініціативи, націлені на створення та впровадження eHealth. Європейською Комісією передбачене інвестування в дослідження eHealth на період понад 20 років. При цьому витрати на інформатизацію складають близько 4,7% бюджету охоро-

ни здоров'я європейських країн. Основна частина інвестицій при цьому йде на розвиток електронного документообігу (систем супроводу медичних послуг, створення єдиної національної бази медичних даних пацієнтів, електронних медичних призначень та ЕР. Середні витрати на проектування і впровадження медичних інформаційних технологій у медичному закладі при цьому складають близько 7% від її бюджету, а їх експлуатація – 4,5%. Світовий досвід впровадження електронного документообігу, як показує практика, передбачає скорочення адміністративних витрат більш ніж на 50% [4]. Об-

сяг інвестицій ЄС в eHEALTH (без врахування аналогічних національних програм здоров'я) склав біля €317 млн [4, 12]. Характеристику основних параметрів eHEALTH представлено на рисунку.

Оцінка рівня інформатизації галузі охорони здоров'я здійснюється з використанням двох основних показників. По-перше, це частка населення, що використовує Інтернет для отримання медичної інформації. У ЄС, США та Канаді цей показник складає близько 80% [4, 5, 11, 14].

Окрім того, близько 55% лікарів загальної практики отримують актуальні дані щодо клінічних протоколів, стандартів і ЛЗ через спеціальні сертифіковані портали в соціальній мережі Інтернет. По-друге, це частка лікарів загальної практики, які використовують електронні медичні документи (в середньому по ЄС цей показник складає 25%), у Нідерландах – 97%, в Данії – 75%, в США – 28%, в Канаді – 65%, Новій Зеландії – 90% [2-4, 11-14].

Наприклад, рівень впровадження EP у Швеції ще в 2006 р. становив 72% всіх призначень. Більше того, за наступні 6 років їх кількість зроста майже у 20 разів. У Греції в 2010 р. ухвалено закон про електронне оформлення рецептів та вимог до них, яким започатковано обіг EP.

В Естонії впровадження EP у 2010 р. на сьогодні працює не у повному обсязі через некомпетентний підхід до співпраці між медичними та фармацевтичними працівниками та фахівцями у галузі автоматизації, а також великими обсягами інформації, що повинна оброблятися.

У Хорватії у березні 2011 року Міністерством охорони здоров'я та соціального розвитку наголошено на необхідності впровадження EP у діяльність ЛПЗ та аптек.

В інших країнах світу ці технології теж активно розвиваються. В Австралії з 1997 р. 15%

лікарів почали використовувати технології інтегрованих EP. Починаючи з 2000 р., уряд Австралії розпочав програму стимулювання електронних технологій (Practice Incentives Program) у практику охорони здоров'я, невід'ємною складовою якої було впровадження EP [4].

Показовою програмою InfoWay в Канаді передбачено створення національної інформаційної інфраструктури у сфері охорони здоров'я, метою якої є: інформаційне об'єднання клінік, госпіталів, лабораторій та аптек; впровадження електронного паспорту здоров'я; створення національних реєстрів, довідників і класифікаторів у сфері охорони здоров'я і медицини; впровадження телемедичних технологій. Основними завданнями InfoWay також є фінансування розробок, досліджень та навчання персоналу, виділення медичним центрам субсидій на впровадження систем електронного документообігу і систем підтримки лікарських призначень [4].

Задля вирішення поставлених завдань у країні було впроваджено EHR Solution (EHRS) – інтеграційної системи для ведення ЕМК пацієнтів. Система EHRS повинна забезпечити наступні напрямки: ведення медичних даних пацієнта упродовж всього життя; доступ до даних та гарантування конфіденційності інформації; підтримка своєчасної доставки точної та повної інформації; можливість спільного використання даних багатьма організаціями і установами з різними повноваженнями; доступність медичних послуг для мешканців сільських районів; інформаційна безпека; контролювання згоди пацієнтів до доступу їх персональних даних.

Головним чинником взаємодії між системами є специфікація загального інтерфейсу (Health Information and Access Layer, HIAL), в якому здійсню-

ється побудова сервісних призначень, а також визначається інформаційна модель даних та стандарти для обміну між ними, що сприяє взаємодії між рівнями сервісного обслуговування пацієнтів.

Таким чином, Info Way визначає електронний паспорт пацієнта «EHR» (Electronic Health Record) як ЕМК, що ведеться протягом всього життя пацієнта.

Програма InfoWay передбачає фінансування у розмірі \$1,3 млрд, що складає близько 1,2% від держбюджету Канади.

Станом на кінець 2007 р. близько 60% обсягів кваліфікованої медичної допомоги, яка надавалася у малонаселених та віддалених районах Канади, здійснювалося з використанням телемедичних технологій, що дозволило понизити витрати близько на 20%. Окрім того, близько 50% лікарів у країні мають доступ до офіційної і достовірної інформації про нові ЛЗ, клінічні протоколи і стандарти за допомогою Інтернету.

В Ізраїлі у червні 2011 року за допомогою лікарняної каси Кларіт розпочалося застосування EP для отримання основних ЛЗ хронічно хворим пацієнтам [4].

Результати проведеного аналізу щодо впровадження електронних технологій інтегрованих систем рецептурного обігу ЛЗ у країнах ЄС представлені у таблиці [3, 4].

Поряд із цим ряд високорозвинених країн характеризується значно нижчими темпами впровадження EP. Так, у США в 2006 р. лише у 3 штатах із 50 було запроваджено EP. Починаючи з 2007 р., до них приєдналася Аляска. Хоча в 2008 р. кількість виписаних американськими лікарями EP досягла 68 млн (що є удвічі більшим за разом узяті показники 2006 та 2007 рр.), це склало лише малу частку від загальної кількості в 4,4 млрд призначень. Провайдером систем EP в США (компанією «Su-

Аналіз впровадження електронних технологій інтегрованих систем рецептурного обігу лікарських засобів в окремих країнах Європейського співтовариства

Країна	Назва системи	Роки впровадження	Загальна характеристика
Данія	Національна медична інформаційна система MEDCOM	з 1995 р.	– розробка системи електронних історій хвороб (30 типів повідомлень між стаціонаром і ЛПЗ амбулаторного типу); – виписування електронних направлень у стаціонари і забезпечення зберігання епікриз (суджень про стан здоров'я хворого); – впровадження EP.
Велика Британія	Connecting for Health Programme NHS UK	з 2002 р.	– впровадження EP та EMK; – розробка системи бронювання медичних послуг – National Booked Admissions Programme: можливість пацієнтів обирати зручну дату госпіталізації; зниження кількості пропущених візитів; зменшення кількості відмов від госпіталізації; – телемедична підтримка терапевта і працівників аптек.
Нідерланди	AORTA (за координацією Інституту інформатизації охорони здоров'я NICTIZ)	з 2003 р.	– створення державного центру збору та обробки персоналізованих медичних даних громадян країни; – навчання персоналу і сертифікація інформаційних систем; – створення національного диспетчерського центру LSP – сервера, що керує доступом до медичних даних; – розробка ідентифікаційних карт медичних працівників та система ідентифікації кожного пацієнта; – створення інфраструктури і розробка програмного забезпечення для центрального диспетчерського центру; – підключення до єдиної державної системи охорони здоров'я всіх аптек; – введення системи SNOMED – лінгвістичного стандарту для медицини. В майбутньому передбачено: – підключення до системи електронно-лабораторних медичних комплексів; – забезпечення Інтернет-доступу до інформації служб швидкої допомоги (у т. ч. застосування електронних технологій персоналом медичних вертольотів).
Австрія	Система EP – eMedikation	з 2011 р.	Пілотна стадія проекту щодо інформатизації охорони здоров'я (повномасштабний перехід на технології EMK (Elektronische Gesundheitsakte – ELGA).
Румунія	Dosarul Electronic al Pacientului, DES (проект з впровадження EMK та EP)	з 2011 р.	Підвищення рівня якості та ефективності медичної та фармацевтичної допомоги і можливість підтримки доступних послуг у сфері охорони здоров'я.

rescripts») було відмічено упевнене зростання чисельності користувачів EP. Так, у 2008 р. їх було 74 000, у 2009 р. – 156 000, а в 2010 р. число користувачів досягло 200 000 осіб.

У червні 2010 року Адміністрація США з контролю за застосуванням законів про наркотики (US Drug Enforcement Administration (DEA)) переглянула Кодекс федеральних інструкцій (Code of Federal Regulations) з метою дозволу виписування

рецептів на контрольовані ЛЗ (II-V controlled substances) електронним способом. Таким чином, у теперішній час урядом США розглядається питання впровадження EP навіть на контрольовані ЛЗ (наркотичні ЛЗ) [4, 11-14]. Проте навіть найдосвідченіші фахівці вважають, що аналогічний шведському рівень EP буде досягнутий в США не раніше, ніж через 5 років [4].

Таким чином, позитивний досвід реформування американсь-

кої та шведської систем охорони здоров'я вбачають впровадження технологій інтегрованих EMK та EP як важливого елементу зниження витрат на медичну та фармацевтичну допомогу, яка також дозволяє істотно зменшити кількість помилок через нерозбірливий почерк лікарів. Згідно зі статистичними даними щорічно у США працівниками аптечних закладів уточнюються близько 150 млн лікарських призначень [4].

Особливий інтерес для України має практичний досвід переходу на систему ЕР країн ближнього зарубіжжя, які по-різному вирішують завдання фармацевтичного забезпечення. Впровадження електронного документообігу в медицині розглядається як ефективний інструмент раціонального використання ЛЗ. Найбільший досвід в цьому має Росія. Починаючи з 1990-х рр., в Росії впроваджено систему обов'язкового медичного страхування (ОМС). Програма Додаткового лікарського забезпечення (ДЛО) дозволила отримувати безоплатні ЛЗ пільговим категоріям населення через аптечні мережі [4, 7, 11, 17]. Зараз у Росії система ЕР використовується для ефективного обміну інформацією щодо відпуску ЛЗ кожному мешканцю, а також формування бази даних стосовно їх розподілу для подальшого аналізу і ухвалення адміністративних рішень. У ЛПЗ лікар ідентифікується в системі з використанням смарт-карти фахівця, в свою чергу, громадянин здійснює ідентифікацію за допомогою смарт-карти пільговика. Лікар вводить дані про призначення ЛЗ для формування ЕР, при цьому всі дані про лікаря, ЛПЗ та пацієнта прочитуються зі смарт-карт. ЕР записується в пам'ять смарт-карти, і відомості про нього передаються до центру обробки даних (ЦОД) системи. При цьому можлива роздруковка паперового екземпляру рецепта, який представляється на формі бланка з використанням штрих-коду.

У свою чергу, в аптечному складі також здійснюється ідентифікація з використанням смарт-карти фахівця, завдяки чому відбувається автоматичне «читання» інформації з носія пацієн-

та – його смарт-карти або паперового рецепта зі штрих-кодом. Після оформлення та видачі ЛЗ автоматично формується електронний документ, фіксуючи цю операцію в пам'ять смарт-карти з подальшою передачею в ЦОД. Далі інформація щодо виписаних ЕР та виданих ЛЗ приймається і завантажується в архів для подальшої аналітичної і статистичної обробки. Архів містить об'єктивні дані щодо кількості пільговиків, об'ємів виписаних та відпущених ЛЗ, що дозволяє зіставляти ці дані та контролювати обґрунтованість призначень, відпуску та оплати ЛЗ пільговикам, а також планувати держзамовлення на основі реальних потреб населення регіону. З аптек до ЛПЗ і в ЦОД щодня передаються дані про залишки ЛЗ, які містять наступну інформацію: аптека, дата, код і найменування МНН, код і найменування торговельної назви, кількість, одиниця виміру, ціна за упаковку. Під час виписки ЕР на кожен ЛЗ лікар перевіряє його наявність в аптечній мережі та інформує про це пацієнта.

Соціальна карта пільговиків також містить інформацію стосовно його індивідуальних даних: номери пенсійного посвідчення, страхового полісу; інформацію про перенесені, хронічні і невиліковні захворювання, розмір пенсії і отримуваних пільг. Додатково за смарт-картою пільговик може отримувати пенсію, субсидії і компенсаційні виплати, використовувати її при поїздки в транспорті та розраховуватися за товари і послуги. Смарт-карти мають біометричну ідентифікацію особи по відбитку пальця.

Додатково деякі регіони Росії починають переходити до

електронних амбулаторних карт і історій хвороб та до електронного запису на прийом до лікаря [4-5, 11-12, 15].

Таким чином, ефективність світової практики впровадження електронної системи медичного та фармацевтичного забезпечення має беззаперечні переваги перед традиційним способом виписування ЛЗ та ведення документообігу, що підтверджується раціональністю зазначеної системи, економією часу, коштів та значно підвищує якість допомоги, так як значно знижує можливість виписування рецептів з порушеннями на контрольовану групу ЛЗ.

Отже, узагальнення світового досвіду впровадження новітніх технологій електронної рецептури дозволяє виділити її значні переваги поряд з традиційними рецептами та свідчить про необхідність ефективної співпраці українського уряду, науковців, аналітиків, програмістів, лікарів та провізорів задля конструктивного підходу до розробки і впровадження інформатизації у вітчизняну систему охорони здоров'я країни.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз досвіду провідних країн світу та Росії щодо питань електронних систем охорони здоров'я. Виявлено значні переваги електронної системи охорони здоров'я (eHEALTH) поряд із традиційними системами. Науково узагальнені характеристики основних параметрів систем eHEALTH.

2. Обґрунтована необхідність розробки та впровадження електронних технологій інтегрованих систем рецептурного обігу ЛЗ в Україні, які повинні відповідати сучасним стандартам соціально-розвиненої країни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко В.І., Качмар В.О. // *Укр. журн. телемедицини та мед. телематики.* – 2011. – Т. 9, №2. – С. 1-10.
2. *Американским врачам разрешат выписывать электронные рецепты на наркотики.* – Режим доступу: <http://www.airmed.com.ua/forum/index.php?showtopic=3544>. – Назва з екрану.

3. *Европейцы с помощью eHealth хотят вдвое сократить издержки медучреждений.* – Режим доступу: <http://www.cnews.ru/reviews/free/publichealth/article/ehealth.shtml>. – Назва з екрану.
4. *Електронні рецепти: стан та перспективи використання.* – Режим доступу: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-26808/article-26857/>. – Назва з екрану.
5. *Информатизация здравоохранения в России и за рубежом: 50 главных событий года.* – Режим доступу: <http://stfw.ru/page.php?id=21357>. – Назва з екрану.
6. Качмар В.О. // Укр. журн. телемедицини та мед. телематики. – 2010. – Т. 8, №1. – С. 12-17.
7. *Контроль за випусканням рецептів та відпуском рецептурних препаратів буде посилено.* – Режим доступу: <http://www.arteka.ua/article/60053>. – Назва з екрану.
8. Кривенко Є.М., Лещук Н.М. // Укр. журн. телемедицини та мед. телематики. – 2010. – Т. 8, №1. – С. 112-113.
9. *Рекомендації I Міжнародної конференції «Телемедицина: міфи та реальність»* // Укр. журн. телемедицини та мед. телематики. – 2008. – Т. 6, №1. – С. 113-115.
10. *Статинова Е.А., Никитенко С.Н., Никитенко Д.В.* // Укр. журн. телемедицини та мед. телематики. – 2011. – Т. 9, №2. – С. 99-102.
11. *Фармація переходить на цифру.* – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2010/N02/farmz_0210.php. – Назва з екрану.
12. *Цифровому веку – новые технологии в электронную медицину.* – Режим доступу: <http://venture-biz.ru/tekhnologii-innovatsii/125-elektronnaia-meditsina>. – Назва з екрану.
13. *Электронные рецепты.* – Режим доступу: <http://www.antibiotic.ru/blog/world/elektronnye-recepty.html>. – Назва з екрану.
14. *Электронные рецепты становятся в США повседневной реальностью.* – Режим доступу: http://www.hh.com.ua/news/novosti_meditsiny/electronic-prescriptions-are-a-daily-reality-in-the-us/. – Назва з екрану.
15. *Электронные рецепты: вместо подписи – отпечаток пальца врача.* – Режим доступу: <http://3rm.info/10457-yelektronnye-recepty-vmesto-podpisi-otpechatok.html>. – Назва з екрану.
16. *Электронные рецепты оказались эффективнее обычных.* – Режим доступу: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/02/01/eprescribing/>. – Назва з екрану.
17. Brownrigg P., Lowry J.C., Edmondson M.J., Langton S.G. // *Telemed. J. E. Health.* – 2004. – Vol. 10, №1. – P. 27-31.
18. Kaushal R. // *Ann. of Internal Medicine.* – 2005. – №3. – P. 143-151.
19. Kalinovsky D.K., Matros-Taranets I.N., Khaheleva T.N. // *Ukrainian J. of Telemedicine and Medical Telematics.* – 2004. – Vol. 2, №2. – P. 211-215.
20. Stoltz C. // *The Washington Post.* – 2008. – Tuesday, March 11. – 4 p.

Фармакокінетика

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

БОЛОТОВ В.В.

д. х. н., професор

ПЕРЦЕВ І.М.

д. ф. н., професор

ЧЕРНИХ В.П.

*д. ф. н., д. х. н., професор,
член-кореспондент НАН України*



ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА МЕТАБОЛІЗМ ^{14}C -ЕТОКСОЗЕПАМУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

Н.О.Жукова, М.Я.Головенко, В.Б.Ларіонов

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

Ключові слова: етоксозепам; фармакокінетика; метаболізм; внутрішньовенне введення

Робота присвячена вивченню особливостей фармакокінетики та біотрансформації ^{14}C -етоксозепаму в організмі мишей при його внутрішньовенному введенні. Встановлено, що після введення ^{14}C -етоксозепам швидко розподіляється по внутрішніх органах і тканинах, у значній кількості реєструється у жировій тканині та долає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). По органах реєструється високий вміст незмінної речовини, тоді як гідрофільні метаболіти більш легко екскретуються з організму. Загальний ступінь біотрансформації складає від 50 до 70%. Фармакокінетичний профіль розподілу речовини описується однокамерною моделлю із низькими показниками елімінації (для мозку $k_{el} = 0,063 \pm 0,002 \text{ год}^{-1}$, для печінки – $0,036 \pm 0,001 \text{ год}^{-1}$) та тривалим часом утримання в організмі (MRT для крові та мозку складає $17,9 \pm 1,4 \text{ год}$ та $16,3 \pm 1,2 \text{ год}$ відповідно).

Похідні 1,4-бенздіазепіну мають широкий спектр фармакологічної дії, основними компонентами якого є ті, що реалізуються за рахунок дії на центральну нервову систему – гіпнотичну, транквілізуючу, седативну, міорелаксантну тощо [1]. Втім введення до діазепінового скелету певних груп-замісників може у значній мірі змінити фармакологічну активність сполук або навіть привести до появи нових властивостей. Однією з таких сполук є етоксозепам (7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он), що містить етоксизамісник у положенні 3 гетерокільця, для якого тестами первинного фармакологічного скринінгу було продемонстровано значний болетамуючий ефект [6]. Принциповою особливістю структури цієї сполуки є етерний зв'язок, який, на відміну від естерного, є більш стабільним у відношенні гідролізу та не руйнується під впливом ензимів. Як новий перспективний лікарський препарат ця сполука потребує детального вивчення не тільки біологічної активності, але й можливих особливостей розподілу, накопичення, метаболіз-

му та виведення з організму. Тому метою даної роботи було вивчення особливостей фармакокінетики та ступеня біотрансформації ^{14}C -етоксозепаму в організмі мишей при його внутрішньовенному введенні.

Матеріали та методи

Досліди проводились на білих безпородних мишах-самцях (20-24 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та депривацією їжі за 12 годин до початку експерименту. В експерименті було використано ^{14}C -мічений етоксозепам, радіохроматографічну чистоту та питому радіоактивність якого було визначено раніше [8]. Сполуку ($0,203 \text{ Кю/моль}$) вводили внутрішньовенно (у хвостову вену в емульсії Tween-80 на фізіологічному розчині) в дозі 5 мг/кг (14 мкмоль/кг) та через певний проміжок часу (0,25; 0,5; 1; 3; 6; 12; 24; 32 та 48 годин) тварин піддавали хлороформному наркозу і декапітації. Зразки крові збирали у попередньо гепаринізовані цент-

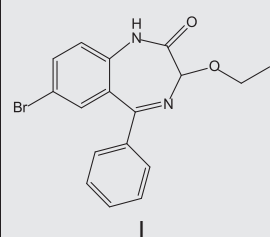
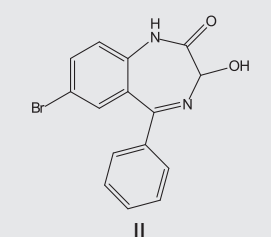
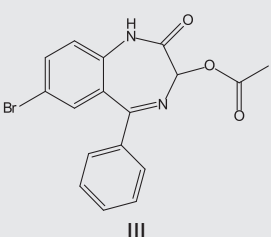
рифужні пробірки. Для визначення вмісту радіоактивного матеріалу у цільній крові її аліквоту ($0,1 \text{ см}^3$) переносили до сцинтиляційного флакону, знебарвлювали $0,1 \text{ см}^3 \text{ H}_2\text{O}_2$ (30 %) та додавали 10 см^3 ксилольно-спиртового сцинтилятора. Для визначення радіоактивного матеріалу у плазмі крові її відділяли від формених елементів центрифугуванням (15 хв, 1500 об/хв), аліквоту ($0,2-0,4 \text{ см}^3$) переносили до сцинтиляційних флаконів та додавали 10 см^3 ксилольно-спиртового сцинтилятора. Паралельно визначали рівень гематокриту стандартним методом центрифугування зразка крові у гепаринізованих капілярах при швидкості 1000 об/хв.

Вміст радіоактивного матеріалу в мозку та печінці визначали в їх гомогенатах (на $0,9\% \text{ NaCl}$, 1:4, маса : об'єм, аліквота $0,4-0,6 \text{ см}^3$), а в інших внутрішніх органах і тканинах (нирках, селезінці, легенях, жировій тканині) – після попереднього гідролізу мурашиною кислотою.

Вміст індивідуальної речовини та її метаболітів у гомогенатах мозку, печінки або крові визначали методом препаративної тонкошарової радіохроматографії [2, 5]. Ліпофільні метаболіти екстрагували хлорофор-

Таблиця 1

Фізико-хімічні показники етоксозепаму та його найближчих аналогів

Показник	 I	 II	 III
Молекулярна маса	359,23	331,18	373,2
Ліпофільність, logP	4,01	3,3	3,58
Ліпофільність при pH=7,4, logD	4,0	3,28	3,4
Молекулярна рефракція, см ³ /моль	88,47	78,93	88,08
Кількість атомів, здатних до утворення водневого зв'язку	1	2	1
Площа топологічної полярної поверхні, Å ²	50,69	61,69	67,76

мом (4 рази по 3-6 см³), екстракти об'єднували, наносили на хроматографічні пластини Sorbfil на відстані 5 см від краю та хроматографували спочатку у зворотному напрямку в чотирихлористому вуглеці для видалення жирів, ліпідів, пігментів та інших коекстрактивних речовин, а потім у прямому в системі хлороформ : бензол : гексан : метанол (15:25:5:1), використовуючи в якості речовин-свідків немічену вихідну сполуку ($R_f=0,53$) та її 3-гідроксипохідне ($R_f=0,39$). Після хроматографування пластину проявляли під УФ-світлом, розрізали на зони, поміщали у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії та заливали ксилольно-спиртовим сцинтилятором. Вміст радіоактивних сполук у пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700.

Отримані дані були оброблені за допомогою статистичного пакету програми MS Excel. Розрахункові дані фізико-хімічних параметрів отримані за допомогою програм CS Chem Draw Pro та MedChem Designer (v. 1.0.1.15).

Результати та їх обговорення

Введення до молекул біологічно активних речовин нових

замісників є одним з факторів, що змінює фізико-хімічні та фізіологічні властивості сполук. Зазвичай для створення проліків використовують естерний зв'язок, оскільки він порівняно легко піддається ферментативному гідролізу із вивільненням активної речовини [3, 4]. Введення аліфатичного замісника очікувано обумовлює підвищення ліпофільності молекули та її здатності долати гістогематичні бар'єри. Для кількісної оцінки деяких факторів, що впливають на картину розподілу в організмі, було проведено аналіз розрахункових показників як дослідної речовини (I), так і її найближчих аналогів – можливого метаболіту (II) та ацетоестеру (III) (табл. 1).

Незважаючи на те, що вказані речовини є досить близькими за структурою та молекулярною масою, деякі їх фізико-хімічні показники значно різняться. Так, істотно зменшується величина ліпофільності речовин (від 4,01 у сполуки I та 3,58 у сполуки III до 3,3 у сполуки II з вільною гідроксигрупою). Хоча показники logD, що відображають ліпофільність при pH=7,4 (тобто здатність до іонізації при фізіологічних умовах), не відрізняються від аналогічних показників logP відповідних

речовин, підтверджуючи низький ступень іонізації цих сполук в умовах організму та низьку розчинність у більшості біологічних рідин. Наявність двох атомів, здатних до утворення водневого зв'язку у сполуки II, призводить до зменшення величини її ліофільності, з одного боку, та розчинності у воді – з іншого, порівняно з іншими сполуками. Разом з тим, введення аліфатичного замісника замість ацильного значно зменшує величину площі топологічної полярної поверхні для сполуки I, внаслідок чого слід очікувати більш легкого долаття нею біологічних бар'єрів.

Розподіл ¹⁴C-етоксозепаму по органах і тканинах

Внутрішньовенний шлях введення речовини було обрано з декількох причин. По-перше, при цьому методі введення відсутній процес всмоктування речовини з шлунково-кишкового тракту, тому можливе визначення фармакокінетичних параметрів та загального характеру розподілу по органах і тканинах. По-друге, уся доза речовини потрапляє до організму одночасно, тому такий спосіб введення є еталонним при визначенні біодоступності сполук. Після внутрішньовенного болюсного (одноразового) введення

Таблиця 2

Вміст радіоактивного матеріалу (імп/хв/г тканини) у внутрішніх органах і тканинах мишей після внутрішньовенного введення $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)

Час, год	Селезінка	Нирки	Серце	Легені	Жирова тканина
0,25	937±139	2746±569	5020±909	884±158	5409±863
0,5	3927±557	3771±614	2790±504	564±68	6628±338
1	2887±221	3847±461	3954±835	477±141	4338±1905
3	2132±712	3146±565	1643±822	644±95	3150±847
6	1858±74	2980±337	532±261	549±42	3026±793
12	911±272	3478±386	1071±249	2217±166	1948±34
24	1010±99	2860±351	591±148	1925±25	2240±145
32	965±199	1597±244	262±70	1287±182	890±235
48	795±89	2195±347	258±40	1287±198	1469±186

сполуки, що вивчається, присутність радіоактивного матеріалу реєструється по всіх внутрішніх органах і тканинах вже в перші години після введення та впродовж всього часу експерименту (табл. 2, рис. 1), що свідчить про швидкість перебігання процесів масопереносу. Незважаючи на високу ліофільність сполуки, слід відзначити, що вміст загальних радіоактивних продуктів у різних органах і тканинах знаходиться на майже однаковому рівні. Так, можливо було б очікувати накопичення у значній кількості речовини в жировій тканині, але високі показники вмісту загального радіоактивного матеріалу в ній реєструються лише в перші 6 годин після внутрішньовенного введення. У серці та селезінці відбувається поступове зменшення концентрації радіоактивних продуктів, що пов'язано із виведенням введеної речовини з організму (табл. 2), тоді як у легенях концентраційний профіль сполуки зазнає значних коливань. І навпаки, у нирках відмічається поступове зменшення вмісту радіоактивних продуктів, що обумовлено їх екскреторною функцією.

У крові, головному мозку та печінці концентраційний профіль ^{14}C -етоксоzepаму є подібним (рис. 1), що також дозволяє припустити інтенсивність та швидкість перебігу проце-

сів масопереносу речовини між цими органами і тканинами. Процес розподілу речовини між певними органами та тканинами залежить від її фізико-хімічних властивостей (розчинності у воді та біологічних рідинах, співвідношення цих концентрацій – ліпофільності, здатності сполуки до зворотної іонізації та ін.), тому одним з його показників є співвідношення концентрацій сполуки в крові чи плазмі (що виконує транспортну функцію) та певному органі (які можуть виступати у якості депо або є областю швидкого обміну).

Концентрація сполуки у крові обумовлена декількома чинниками. Так, внаслідок високої ліпофільності етоксоzepаму (4,01) слід очікувати низької його розчинності безпосередньо у плазмі та переважному накопиченні у формених елементах крові – мембранах еритроцитів та лейкоцитів. З іншого боку, подібно до більшості ліпофільних речовин (білірубін, ліпіди), ^{14}C -етоксоzepам здатен переноситись білками плазми крові. Відомо [10, 11], що альбуміни, крім неспецифічних місць зв'язування, також мають ділянки для селективної адсорбції ліпофільних сполук – варфаринові та діазепінові ділянки зв'язування, тому присутність ^{14}C -етоксоzepаму у плазмі крові може бути пояснена його транспортом за допомогою альбумінів плазми.

Питання щодо переважної локалізації основної фракції $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму важливе також з тієї точки зору, що накопичений у мембранах формених елементів крові препарат у меншому ступені здатен до дифузії крізь гістогематичні бар'єри, ніж той, що знаходиться у сироватці.

Як видно з табл. 3, співвідношення вмісту радіоактивного матеріалу в крові та плазмі знаходиться на майже однаковому рівні з показниками гематокриту, що свідчить про відсутність значного ступеня зв'язування ^{14}C -етоксоzepаму з мембранами формених елементів крові в дозі, що вивчалась [12], та підтверджує відносну швидкість перебігу процесу масопереносу між кров'ю та внутрішніми органами. Однак, можна очікувати, що при підвищенні дози та насиченні місць зв'язування з альбумінами певна фракція речовини буде накопичуватися в біологічних мембранах клітин.

Отримані характеристики рівноважного процесу рівня надходження радіоактивної речовини з крові до органів та навпаки, тобто показників співвідношення концентрацій між органами та плазмою крові чи цільною кров'ю практично не мають експериментальних розбіжностей (табл. 3), що підтверджує припущення про високу швидкість процесу. Щодо моз-

ку, то протягом перших годин після введення спостерігається зменшення показника розподілу радіоактивного матеріалу між ним та плазмою крові і до 10 години експозиції він сягає стаціонарних значень. Навпаки, у випадку печінки вже в перші години помітне незначне (недостовірне) коливання цього показника, а його величина знаходиться на практично однаковому рівні впродовж всього часу експерименту (табл. 3). Такі розбіжності є наслідком функціонування гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), який обмежує транспорт сполуки між мозком та плазмою крові, в той час як печінка є органом, який добре перфузується кров'ю, тому концентраційна рівновага у ньому є більш помітною. Разом з тим, зміна співвідношення загальної радіоактивності між органами та плазмою крові також можлива за рахунок збільшення кількості метаболітів вихідної речовини наприкінці експерименту, тому вивчення складу метаболітів у внутрішніх органах і тканинах є необхідним етапом дослідження.

Склад метаболітів ¹⁴C-етоксозепаму в гомогенатах органів і тканин мишей

Для вивчення складу вільних метаболітів їх екстрагували хлороформом з гомогенатів органів чи аліквоти крові та визначали склад метаболітів методом препаративної тонкошарової радіохроматографії. В результаті попередніх експериментів з оптимізації та валідації екстракції радіоактивного матеріалу з біологічного матеріалу (на підставі математичного апарату [5, 7, 9]) було встановлено, що при використанні однакових об'ємів рідкої фази та екстрагенту (хлороформу) для екстракції ~97% речовини необхідно чотири етапи екстракції.

Для ідентифікації вихідної сполуки у препаративній радіохроматографії використовували немічений препарат етоксо-

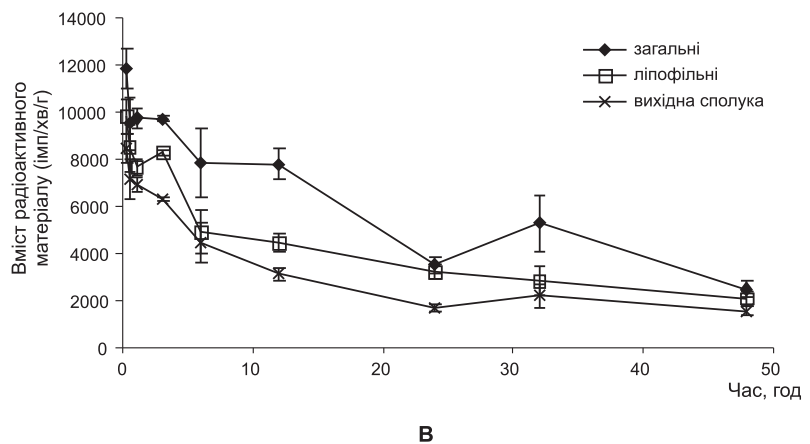
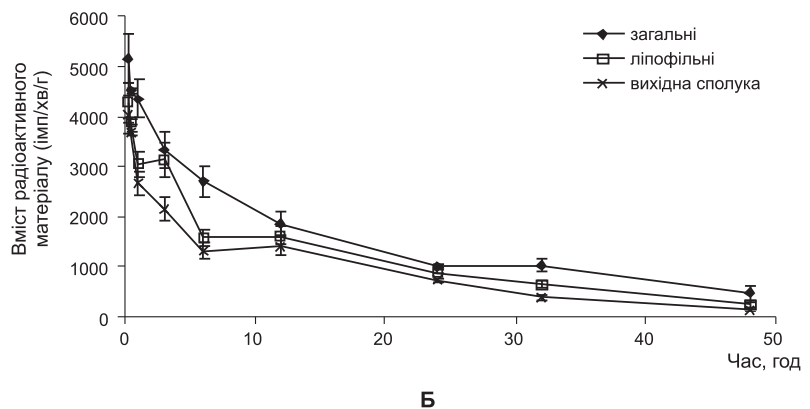
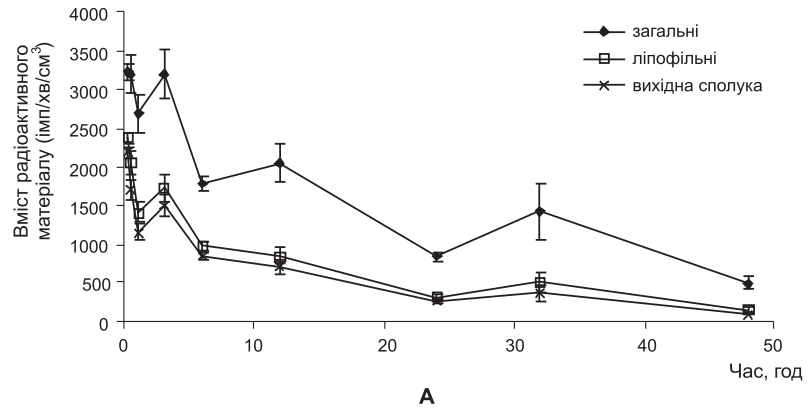


Рис. 1. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, суми ліпофільних метаболітів та вихідної сполуки у крові (А), мозку (Б) та печінці (В) мишей після внутрішньовенного введення ¹⁴C-етоксозепаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)

зепаму. Наявність у положенні 3 гетерокільця етерної групи, що блокує притаманний похідним 1,4-бенздіазепіну шлях окиснення у цьому положенні [1, 7], дозволяє очікувати реєстрації лише гідроксильованих по ароматичним кільцям метаболітів. Однак, оскільки їх синтез пов'язаний зі значними препаративними труднощами, у якості реперної сполуки для цих мета-

болітів використовували відповідне 3-гідроксипохідне, що дозволяє, з одного боку, визначити можливу появу цього метаболіту, а з іншого – реєструвати суму гідроксильованих метаболітів, значення R_f яких у хроматографічній системі, що використовується, менше.

Об'єктами дослідження було обрано кров (що виконує транспортну функцію між органами),

Таблиця 3

**Показники гематокриту та зміна співвідношення концентрацій
радіоактивного матеріалу між органами та тканинами мишей після
внутрішньовенного введення $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)**

Час, год	Співвідношення концентрацій					
	гематокрит	кров/плазма	мозок/плазма	мозок/кров	печінка/плазма	печінка/кров
0,25	0,52±0,03	0,74±0,06	1,18±0,14	1,60±0,16	2,70±0,29	3,67±0,29
0,5	0,62±0,04	0,78±0,19	1,10±0,25	1,42±0,11	2,32±0,59	2,98±0,42
1	0,49±0,04	0,79±0,12	1,28±0,19	1,61±0,20	2,86±0,37	3,61±0,36
3	0,66±0,05	0,74±0,08	0,77±0,09	1,04±0,16	2,24±0,07	3,04±0,31
6	0,59±0,03	0,67±0,09	1,02±0,17	1,51±0,19	2,98±0,66	4,41±0,86
12	0,48±0,04	0,55±0,12	0,50±0,10	0,91±0,15	2,09±0,40	3,79±0,56
24	0,58±0,06	0,63±0,10	0,76±0,11	1,21±0,12	2,62±0,45	4,17±0,54
32	0,50±0,03	0,89±0,32	0,65±0,18	0,74±0,21	3,29±1,11	3,71±1,28
48	0,66±0,05	0,94±0,17	0,91±0,31	0,97±0,36	4,68±0,72	5,00±1,05

головний мозок (можлива біофаза дії та орган, що відокремлений ГЕБ) та печінку (орган, що виконує біотрансформацію ксенобіотиків, та у якому ймовірний найвищий вміст можливих метаболітів).

Помітно, що вміст вільного ліпофільного радіоактивного матеріалу в цих органах (рис. 1) складає 60-85% від загального вмісту радіоактивних продуктів у гомогенатах цих органів. За даними радіохроматограм хлороформного екстракту гомогенату печінки (рис. 2) встанов-

лено, що єдиною сполукою, що статистично достовірно реєструється у хлороформних екстрактах (як печінки, так крові і головного мозку), є вихідна сполука, вміст якої коливається на рівні 75-95% від кількості вільного загального ліпофільного радіоактивного матеріалу у цих органах. Наявність лише одного піку на всіх хроматограмах (від 1 до 48 годин) підтверджує низький ступінь метаболізму сполуки в організмі мишей протягом часу експерименту та незначну кількість мінорних ме-

таболітів, що утворюються. Так, до 48 години після введення $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму спостерігається незначне збільшення окиснених метаболітів, що залишаються на старті (рис. 2) або мають рухливість, значно нижчу за 3-гідроксипохідне. Оскільки аналогічний профіль вмісту вихідної сполуки та її метаболітів спостерігається не тільки у печінці, але й у головному мозку та крові, можна стверджувати, що впродовж часу експерименту в організмі здійснюється розподіл та масоперенос здебіль-

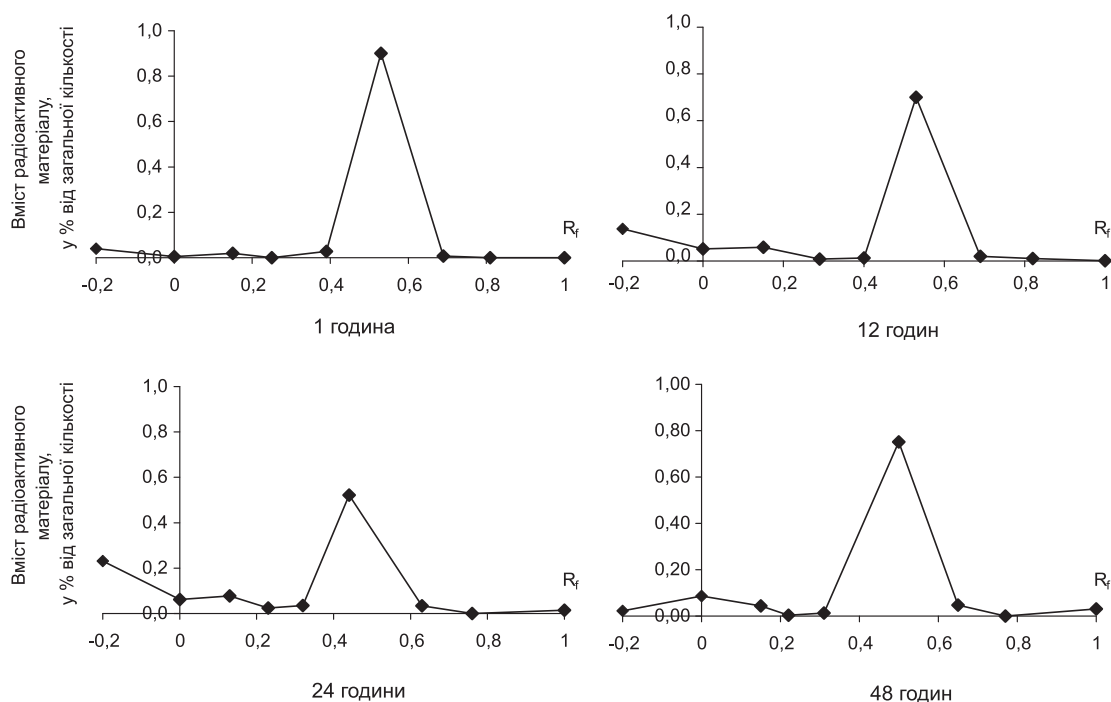


Рис. 2. Радіохроматограми хлороформних екстрактів гомогенату печінки (вихідна речовина $R_f=0,5$)

шого вихідної речовини, а гідрофільні метаболіти екскретуються нирками.

Фармакокінетичні параметри 1-¹⁴C-етоксоzepаму після внутрішньовенного введення

Одним з факторів, що впливають на характер розподілу речовини в організмі, є фізико-хімічні властивості сполуки – насамперед, здатність до зворотної іонізації, що обумовлює розчинність у рідинах організму й перетинанні біологічних мембран, та показник ліпофільності, що відображає ступінь накопичення у ліпідних утвореннях – жировій тканині, мембранах тощо. Виходячи з розрахункових даних logD та logP для етоксоzepаму, слід зробити висновок, що при pH=7,4 (фізіологічні межі) сполука не іонізується та мало розчиняється у воді. Також високе значення ліпофільності (logP = 4,01) передбачає, що речовина у значному ступені накопичуватиметься у ліпідних тканинах та матиме двофазний характер розподілу. Однак фармакокінетичний профіль як загальної радіоактивності (рис. 1), так і вмісту індивідуальної речовини в крові, мозку та печінці (табл. 4) має однофазний характер у цих органах, а коефіцієнт кореляції ста-

Таблиця 4

Вміст вихідної сполуки в крові (нмоль/см³), мозку та печінці (нмоль/г) мишей після внутрішньовенного введення 1-¹⁴C-етоксоzepаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)

Час, год	Кров	Мозок	Печінка
0,25	4,86±0,18	8,9±0,3	18,7±0,7
0,5	3,80±0,14	8,1±0,3	15,9±0,6
1	2,54±0,10	5,9±0,2	15,3±0,6
3	3,34±0,13	4,8±0,2	13,9±0,5
6	1,86±0,07	3,0±0,1	9,8±0,4
12	1,58±0,06	3,1±0,1	6,9±0,3
24	0,59±0,02	1,64±0,06	3,7±0,1
32	0,82±0,03	0,88±0,03	4,8±0,2
48	0,23±0,01	0,34±0,01	3,4±0,1

новить 0,92-0,97 та описується однокамерною фармакокінетичною моделлю (табл. 5).

Зменшення вмісту в органах вільної речовини (табл. 5) спостерігається майже паралельно, однак показник початкової концентрації (C₀) свідчить про те, що розподіл етоксоzepаму між цими органами не є рівномірним. Так, найбільший вміст вихідної сполуки відмічається у печінці (14,26±0,5 нмоль/г). У крові та головному мозку розрахункова початкова концентрація ¹⁴C-етоксоzepаму є значно нижчою, однак має більш високе значення для головного мозку (6,68±0,25 нмоль/см³), ніж для крові (3,43±0,13 нмоль/см³), що

є наслідком більшої ліпофільності (низької розчинності у крові) та значного накопичення сполуки у ліпідних утвореннях мозку.

Для етоксоzepаму характерним є повільний процес виведення з організму після внутрішньовенного введення: так, константа елімінації складає 0,036±0,001 ч⁻¹ для печінки та 0,063±0,002 год⁻¹ для мозку і 0,06±0,002 год⁻¹ для крові. Близькі значення константи елімінації для мозку та крові вказують на те, що масоперенос речовини між ними перебігає досить швидко. На це вказують близькі значення часу напівелімінації (12,2±0,46 год та 11,04±0,42 год

Таблиця 5

Фармакокінетичні параметри 1-¹⁴C-етоксоzepаму після його внутрішньовенного введення (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)

Фармакокінетичний параметр	Кров	Мозок	Печінка
Початкова концентрація, C ₀ , нмоль/см ³	3,43±0,13	6,68±0,25	14,26±0,5
Константа елімінації, k _{el} , год ⁻¹	0,06±0,002	0,063±0,002	0,036±0,001
Сталий об'єм розподілу, V _{dss} , см ³ /кг	4068±199	2092±103	979±48
Загальний кліренс, Cl _{заг.} , см ³ /кг·год	231±14	131±8	34,9±2,2
Час напівелімінації, t _{1/2} , год	12,2±0,5	11,04±0,42	19,4±0,7
Загальна площа під фармакокінетичною кривою, AUC _{0-∞} , нмоль/см ³ ·год	58,84±3,15	102±5	392±21
Загальна площа під першим моментом фармакокінетичної кривої AUMC _{0-∞} , нмоль/см ³ ·год ²	1053±56	1667±89	12494±670
Співвідношення площ під фармакокінетичними кривими вмісту індивідуальної сполуки та загальних радіоактивних продуктів, f _{біотрансф.}	0,32±0,07	0,39±0,18	0,5±0,14
MRT, год	17,9±1,4	16,3±1,2	31,9±2,4

для крові та мозку відповідно). Повільність виведення речовини також демонструється значенням загального питомого кліренсу печінки ($34,9 \pm 2,2 \text{ см}^3/\text{кг}\cdot\text{год}$), який значно нижче за аналогічні показники крові та мозку (231 ± 14 та $131 \pm 8 \text{ см}^3/\text{кг}\cdot\text{год}$ відповідно), а також середнім часом утримання речовини (MRT) у певному органі – для печінки цей показник складає $31,9 \pm 2,4$ год, тоді як для мозку та крові він майже у два рази нижчий (табл. 5).

Важливим показником ступеня біотрансформації речовини є співвідношення площ під фармакокінетичними кривими вмісту в органі чи тканині вихідної сполуки та загальних радіоактивних продуктів (імп/хв), що є інтегральною характеристикою метаболізму етоксозепаму при даному шляху введення ($f_{\text{біотрансф}}$). Як видно з наведених даних (табл. 5), після внутрішньовенного введення ^{14}C -ет-

оксозепам піддається біотрансформації, при цьому у печінці фракція незмінної речовини складає $0,5 \pm 0,14$, мозку та крові ці показники є близькі ($0,39 \pm 0,18$ та $0,32 \pm 0,07$ відповідно), що ще раз підтверджує високу швидкість обміну сполуки між зазначеними тканинами.

У цілому розподіл ^{14}C -етоксозепаму після внутрішньовенного введення описується однокамерною фармакокінетичною моделлю, елімінація речовини перебігає повільно, а близькі значення фармакокінетичних параметрів мозку та крові обумовлені швидкістю процесів масопереносу.

ВИСНОВКИ

$1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксозепам після внутрішньовенного введення швидко розподіляється між органами та тканинами і досить повільно виводиться з організму мишей, що пов'язано з його високим значенням ліпофільності. Вже в перші години після

введення ^{14}C -продукти реєструються у всіх органах і тканинах, значна концентрація відмічається у жировій тканині. Сполука добре долає ГЕБ та впродовж часу експерименту в крові, мозку та печінці реєструється високий відсотковий вміст незмінної речовини, тоді як метаболіти, що утворюються, більш швидко екскретуються з організму. Фармакокінетичний профіль розподілу описується однокамерною фармакокінетичною моделлю із низькими показниками елімінації вихідної речовини (константа елімінації, кліренс) та тривалою циркуляцією в організмі (високе значення середнього часу утримання). У середньому ступінь біотрансформації етоксозепаму після його одноразового внутрішньовенного введення складає 50-70% за даними вмісту вихідної сполуки та загальних радіоактивних продуктів у різних органах і тканинах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богатський А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры). – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
2. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г. // Хим.-фарм. журн. – 1978. – Т. 12, №1. – С. 3-14.
3. Головенко Н.Я., Кравченко И.А. Биохимическая фармакология пролекарств. – Одесса: Экология, 2007. – 360 с.
4. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
5. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Жук О.В. // Хим.-фарм. журн. – 1983. – Т. 17, №3. – С. 361-366.
6. Кравченко И.А., Радаева И.Н., Жукова Н.А. // Укр. науч.-мед. мол. журн. – 2011. – №4. – С. 60.
7. Овчаренко Н.В. // Одес. мед. журн. – 2005. – №6 (92). – С. 16-19.
8. Павловський В.І., Семенішина К.О., Ларіонов В.Б., Жукова Н.О. // Фармац. журн. – 2012. – №2. – С. 43-49.
9. Чеховський В.П., Васи́лін Г.Б. // Вісник фармації. – 1997. – №2 (16). – С. 107-111.
10. Müller W., Wollert U. // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. – 1973. – Vol. 278, №3. – P. 301-312.
11. Müller W., Wollert U. // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. – 1973. – Vol. 280, №3. – P. 229-237.
12. Vogel H.G., Hock F.J., Maas J., Mayer D. Drug discovery and evaluation. Safety and pharmacokinetic Assays. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2006. – 889 p.

АНАЛІТИЧНА ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ СУЛЬПІРИДОМ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: антидепресанти; сульпірид; біологічний матеріал; тонкошарова хроматографія; УФ-спектроскопія; екстракційна спектрофотометрія

Вивчено розрізняльну спроможність відносно сульпіриду загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин методами О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка, які дозволили виділити, відповідно, $8,6 \pm 1,4\%$, $18,3 \pm 1,8\%$, $4,9 \pm 0,7\%$ досліджуваного антидепресанта. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення сульпіриду, виділеного з біологічного матеріалу. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-спектрофотометричним методом у видимій області за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала $1,9\%$. Отримані результати можуть бути використані при хіміко-токсикологічних дослідженнях біологічного матеріалу на вміст сульпіриду.

Аналітична діагностика отруєнь лікарськими речовинами поряд з клінічною та патоморфологічною діагностикою має важливе значення для встановлення причини отруєння, особливо у тих випадках, коли картина інтоксикації є нехарактерною [1, 4, 21]. Так, останнім часом спостерігається тенденція до збільшення отруєнь препаратами психотропної дії [10, 17, 20, 23, 25], більшість з яких є комбінованими та згадується у зв'язку з сумісним прийомом антидепресантів, транквілізаторів, нейролептиків та алкоголю [6, 7, 8, 11, 13, 15, 19]. Це значно ускладнює клінічну та патоморфологічну діагностику зазначених отруєнь. Тому результати токсикологічних досліджень мають вирішальне значення для підтвердження діагнозу отруєння.

Сульпірид (N-[(етил-2-піролідиніл)метил]-2-метокси-5-сульфамойлбензамід) – сучасний психотропний лікарський засіб, який широко застосовується в медичній практиці. Препарат поєднує помірну антипсихотичну та антидепресивну активність, а також проявляє стимулюючі властивості [2, 3]. Сульпірид не-

одноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь [8, 21, 22]. Таким чином, розробка методів аналізу сульпіриду в біологічних об'єктах, насамперед з використанням загальних методів ізолювання, які застосовуються при ненаправленому (загальному) дослідженні біологічного матеріалу на лікарські речовини, є актуальною задачею.

Для виявлення сульпіриду в біологічних рідинах запропоновані скринінгові системи з використанням методу тонкошарової хроматографії [8]. Опрацьовані методики аналізу сульпіриду в плазмі та сечі за допомогою газорідинної хроматографії [8], високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [8, 14, 22, 24], сполучення ВЕРХ з тандемною мас-спектроскопією [12], капілярного електрофорезу [16, 18], адсорбційної інверсійної вольтамперометрії [9], флуоресцентної спектроскопії [5]. Дані методів дослідження біологічного матеріалу на сульпірид у літературі відсутні.

Метою нашого дослідження було встановлення розрізняльної спроможності по відношенню до сульпіриду загальних ме-

тодів ізолювання лікарських речовин, які передбачають використання підкисленої води (методи Васильєвої О.О., Крамаренка В.П.) або підкисленого етанолу (метод Стаса-Отто) як екстрагентів [1].

Виділення сульпіриду з печінки водою, підкисленою кислотою оксалатною або сульфатною, та етанолом, підкисленим кислотою оксалатною. Подрібнену печінку людини (20 г), яка загинула від травми, вміщували у стакан, додавали 2 мл водного розчину сульпіриду, який містив 2000 мкг препарату. Суміш ретельно перемішували і залишали на 24 год. Паралельно ставили «холості» дослідні з біологічним матеріалом. Ізолювання сульпіриду проводили водою та етанолом, підкисленими кислотою оксалатною, а також водою, підкисленою кислотою сульфатною, згідно з загальноприйнятими методиками [1].

Отримані хлороформні екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які у подальшому видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки.

За даними, отриманими нами при вивченні екстракції сульпіриду з водних розчинів органічними розчинниками, було

встановлено, що з кислого середовища (рН 1-2) вказана речовина у найменшій кількості екстрагувалась діетиловим етером (ступінь одноразової екстракції складав близько 8-10%). З лужного середовища сульпіриду у найбільшій кількості екстрагувався етилацетатом при рН 10-11, ступінь екстракції при цьому складав 60-92%. Таким чином, для видалення співекстрактивних речовин з біологічного матеріалу найбільш придатними умовами є використання діетилового етеру як екстрагенту домішок при рН 1-2. Екстрагували сульпірид з очищених водних витяжок етилацетатом при рН 10-11.

Для видалення домішок екстракційним методом хлороформні екстракти переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вище, ніж 40°C до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин двічі збовтували з діетиловим етером по 10 мл кожного разу. Фази органічного розчинника відкидали і у подальшому не досліджували. Після цього кислий водний залишок підлгоували 20% розчином натрію гідроксиду до рН 10-11 і тричі екстрагували сульпіриду етилацетатом по 10 мл кожного разу. Органічні витяжки фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки етилацетатом. Паралельно проводили «холості» досліді з біологічним матеріалом для отримання розчинів порівняння.

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

Виявлення сульпіриду в екстрактах методом ТШХ про-

дили з використанням скляних хроматографічних пластинок для високоєфективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція – 5÷20 мкм, товщина шару – 130±25 мкм, розмір пластинок – 20x20 см), Sorbfil (силікагель СТХ-1 ВЕ, тип підложки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, фракція – 8÷12 мкм, товщина шару – 100 мкм, розмір пластинок – 10x10 см). Від 5 до 30 мл хлороформної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин «свідка» сульпіриду (5 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у «холостому» досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох рухомих фаз: хлороформу і метанолу – амонію гідроксиду 25% розчин (100:1,5), а також хлороформу і бензену – метанолу – діетиламіну (90:10:10). Після цього пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації Мунье (жовтогарячий колір плям сульпіриду на жовтому фоні; чутливість виявлення складала 1,0-2,0 мкг препарату у пробі). Плями сульпіриду, виділеного з печінки, та сульпіриду-стандарту за величинами R_f співпадали та складала у системі рухомих розчинників метанол – амонію гідроксиду 25% розчин (100:1,5) $0,53 \pm 0,02$ (для пластинок ВЕТШХ), $0,55 \pm 0,02$ (для пластинок Sorbfil); у системі рухомих розчинників бензен – метанол – діетиламін (90:10:10) – $0,60 \pm 0,02$ (для пластинок ВЕТШХ), $0,52 \pm 0,02$ (для пластинок Sorbfil). Витяжки з «холостих» дослідів не давали плям з вказаними значеннями R_f .

Підтвердження присутності сульпіриду в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього елюювали сульпірид з не проявле-

ної смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями «свідка» сульпіриду, метанолом, елюат фільтрували через паперовий фільтр та випаровували. Попередньо нами було встановлено, що ступінь елюювання сульпіриду з шару сорбенту метанолом складав 99,2%. Отриманий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda_{\max} = 293$ нм, використовуючи кювету з товщиною шару рідни 10 мм. УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину сульпіриду-стандарту в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мав смугу поглинання при $\lambda_{\max} = 293 \pm 2$ нм.

При виявленні сульпіриду у витяжках використовували кольорові реакції з реактивами Маркі (зеленувате забарвлення, чутливість – 20 мкг у пробі) та Фреде (зеленувато-блакитне забарвлення, що переходило у зелене, чутливість – 15,0 мкг у пробі). Паралельно проводили контрольні досліді зі стандартним розчином сульпіриду в хлороформі (30 мкг/мл) та витяжкою з «холостого» досліді.

Кількісний вміст сульпіриду в очищених методом ТШХ витяжках визначали УФ-спектроскопічним методом з використанням попередньо встановленого нами рівняння залежності оптичної густини від концентрації: $A = 0,00629C - 0,027$ ($r = 0,9998$; $S^2 = 7 \cdot 10^{-5}$). Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 20 до 200 мкг/мл, відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 1,9\%$. Як розчин порівняння застосовували розчин, отриманий у «холостому» досліді.

Результати та їх обговорення

При розробці методів аналізу сульпіриду в біологічному ма-

Таблиця

Результати екстракційно-спектрофотометричного визначення сульпіриду, виділеного з печінки методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто та Крамаренка В.П. (середнє з п'яти визначень)

Метод ізолювання	Додано сульпіриду до 20 г печінки, мкг	Виділено сульпіриду		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод Васильєвої О.О.)	2000	150,0	7,5	$\bar{X} = 8,6$ $S = 1,1$ $S_{\bar{X}} = 0,5$ $\Delta\bar{X} = 1,4$ $\epsilon = 16,2$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 8,6 \pm 1,4$
		184,0	9,2	
		162,0	8,1	
		156,0	7,8	
		204,0	10,2	
Настоювання з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	366,0	18,3	$\bar{X} = 18,3$ $S = 1,4$ $S_{\bar{X}} = 0,7$ $\Delta\bar{X} = 1,8$ $\epsilon = 9,8$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 18,3 \pm 1,8$
		334,0	16,7	
		400,0	20,0	
		340,0	17,0	
		388,0	19,4	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод Крамаренка В.П.)	2000	94,0	4,7	$\bar{X} = 4,9$ $S = 0,6$ $S_{\bar{X}} = 0,3$ $\Delta\bar{X} = 0,7$ $\epsilon = 14,7$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 4,9 \pm 0,7$
		84,0	4,2	
		106,0	5,3	
		90,0	4,5	
		112,0	5,6	

теріалі було встановлено, що після ізолювання зазначеного препарату методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П. отримані біологічні екстракти містили значну кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваної лікарської речовини. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані екстракційно-спектрофотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з «холостих» дослідів за наведеними вище методами ізолювання, становили, відповідно, 0,068-0,13; 0,095-0,18; 0,098-0,144.

Для видалення супутніх домішок проводили додаткове екстракційне очищення витяжок за методикою, наведеною вище. Отримані таким чином очи-

щені екстракти використовували для виявлення в них сульпіриду методом ТШХ та кольоровими реакціями. Ідентифікацію препарату за УФ-спектрами проводили тільки після додаткового очищення екстрактів методом ТШХ, аналізуючи елюати з хроматограм.

Екстракційно-спектрофотометричне визначення сульпіриду в одержаних після екстракційного очищення екстрактах проводили на фоні «холостих» дослідів, оптична густина яких після додаткового екстракційного очищення не перевищувала 0,055-0,075 в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів сульпіриду з метиловим оранжевим.

Результати екстракційно-спектрофотометричного визна-

чення сульпіриду, виділеного з печінки за вищезазначеними методами, наведені в таблиці.

Як видно, за допомогою методів Васильєвої О.О., Стаса-Отто та Крамаренка В.П. з печінки можна виділити $8,6 \pm 1,4\%$, $18,3 \pm 1,8\%$, $4,9 \pm 0,7\%$ сульпіриду відповідно.

ВИСНОВКИ

Вивчено розрізняльну спроможність відносно сульпіриду загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання за Васильєвою О.О., Стасом-Отто, Крамаренком В.П., які дозволили виділити, відповідно, $8,6 \pm 1,4\%$, $18,3 \pm 1,8\%$, $4,9 \pm 0,7\%$ сульпіриду.

Одержані результати можуть бути використані для хіміко-токсикологічного дослідження біологічного матеріалу на вміст сульпіриду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2006. – С. 69.
3. Порошина Е. Г. // ФАРМиндекс-Практик. – 2004. – Вып. 6. – С. 12-23.
4. Эллехорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х т. / Пер. с англ. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – 1048 с.; Т. 2. – 1044 с.

5. Abdelal A., El-Enany N., Belal F. // *Talanta*. – 2009. – Vol. 80. – P. 880-888.
6. Carson H.J. // *J. Leg. Med.* – 2007. – Vol. XXX. – P. 1-4.
7. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. // *Brit. J. Psychiatry*. – 2004. – №184. – P. 41-47.
8. *Clark's Analysis of Drugs and Poisons: 3-rd ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. – 80 Min / 700 MB. – Pharmaceutical Press, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. – Назва з титул. екрану.*
9. El-Moaty Farghaly O.A. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2000. – Vol. 23. – P. 783-791.
10. Gibbons R.D., Hur K., Bhaumik D.K. et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (11). – P. 1898-1904.
11. Graham K., Massak A. // *CMAJ*. – 2007. – Vol. 176 (5). – P. 633-637.
12. Gschwend M.H., Arnold P., Ring J. et al. // *J. Chromatogr. B*. – 2006. – Vol. 831. – P. 132-139.
13. Holt M. // *Soc. Sci. Med.* – 2007. – Vol. 64 (9). – P. 1937-1947.
14. Huang M.C., Ho H.O., Yeh G.C. et al. // *J. Chromatogr. B*. – 2001. – Vol. 763. – P. 157-163.
15. Isbister G. K., Bowe S. J., Dawson A. et al. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 277-285.
16. Jianguo L., Fengjuan Z., Huangxian J. // *J. Chromatogr. B*. – 2006. – Vol. 835. – P. 84-89.
17. Jönsson A., Holmgren P., Ahlner J. // *Forens. Sci. Int.* – 2004. – Vol. 143. – P. 53-59.
18. Liu J., Cao W., Qiu H. et al. // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48 (7). – P. 1049-1058.
19. Okulicz-Kozaryn K., Borucka A., Koson K. // *Alk. i narkomania*. – 2006. – Vol. 19 (1). – S. 35-52.
20. Rahme E., Dasgupta K., Turecki G. et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (3). – P. 349-357.
21. *Randall C. Baselt. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. – California, Foster City: Chemical Toxicology Institute, 2000. – P. 476-478.*
22. Rop P.P., Sournac M.H., Elie I. et al. // *J. Anal. Tox.* – 1999. – Vol. 23. – P. 294-296.
23. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23 (6). – P. 1375-1385.
24. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. // *Forens. Sci. Int.* – 2006. – Vol. 162. – P. 108-112.
25. Simon G.E., Savarino J., Operskalski B. et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (1). – P. 41-47.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-92.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.10.2012 р.

Доклінічні дослідження

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

МАЛОШТАН Л.М.

д. б. н., професор

МОХОРТ М.А.

д. м. н., професор

ПОПОВ С.Б.

д. м. н., професор

РИЖЕНКО І.М.

д. м. н., професор

САХАРОВА Т.С.

д. ф. н., професор

ЧЕКМАН І.С.

*д. м. н., професор,
член-кореспондент НАМН України,
член-кореспондент НАН України*

ЯКОВЛЄВА Л.В.

д. ф. н., професор



ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ

Т.І.Єрмоленко, І.А.Зупанець, І.А.Отрішко**

Харківський національний медичний університет
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: «Фларосукцин»; «Фітолізин»; експериментальна ниркова недостатність; електролітний обмін

Вивчено вплив препарату «Фларосукцин» у формі сиропу в порівнянні з пастою «Фітолізин» на показники електролітного обміну у щурів (вміст кальцію та фосфору в крові та екскрецію їх із сечею). Встановлено, що на моделі етиленгліколової ниркової недостатності у щурів досліджуваний препарат у дозі 2,0 мл/кг сприяє підвищенню рівня кальцію в крові і його виділенню з сечею та пониженню вмісту фосфору у крові і підвищенню його добової екскреції. Показана більш висока здатність засобу «Фларосукцин» відносно препарату порівняння «Фітолізин» сприяти відновленню електролітного балансу в організмі щурів з експериментальною нирковою недостатністю. Відмічені фармакологічні переваги сиропу «Фларосукцин» на моделі ниркової недостатності у щурів створюють передумови для його перспективного використання у якості фармакологічного коректора нефропротекторної та уролітолітичної дії. Подальші дослідження будуть направлені на поглиблене вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваного засобу на можливості його застосування при різних варіантах перебігу ниркової патології з елементами каменеутворення.

Лікування хворих на сечокам'яну хворобу потребує пошуку та розробки нових лікарських засобів, які б цілком задовольняли критеріям ефективності та безпеки терапії даної категорії пацієнтів і водночас були б доступними для них. Розширення арсеналу вітчизняних уролітолітичних засобів обумовлено суттєвою затребуваністю сьогодення у даних препаратах, оскільки понад 40% урологічних хворих потерпають від уролітіазу [1-3, 7, 8, 10, 11, 15].

Серія досліджень з вивчення нового уролітолітичного засобу «Фларосукцин», розробленого науковцями ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», включає вивчення впливу досліджуваного об'єкту на електролітний обмін при моделюванні експериментальної ниркової недостатності (ЕНН).

Відомо, що ниркова недостатність характеризується різними біохімічними порушеннями, зниженням загальної електролітемії, зменшенням лужного резерву при одночасному зростанні стійких кислих радикалів – аніонів фосфату, сульфату, органічних кислот. Паралельно відбувається накопичення у великій кількості продуктів азотистого обміну. Зазначені порушення гомеостазу, зазвичай, носять загальний характер для різних форм ниркової недостатності, проте їх кількісне, а іноді і якісне вираження буває різним внаслідок різниці в етіологічних факторах і подальшому перебігу процесу [9].

Мета дослідження – вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на фосфорно-кальцієвий обмін за умов розвитку ЕНН у щурів.

Матеріали та методи

В якості об'єкту дослідження було обрано препарат «Фларосукцин» у формі сиропу та препарат порівняння – пасту «Фітолізин». Досліджувані об'єкти вводили тваринам (96 білих щурів обох статей масою 220-250 г; по 24 тварини у кожній групі) у наступних дозах: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, що отримували препарат «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг; 4 група – тварини, що одержували «Фітолізин» у дозі 1,3 г/кг (1/5 чайної ложки пасти на 1 кг маси тіла тварини), що являє собою середньотерапевтичну дозу, перераховану з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості за методом Ю.Р.Риболовлева [14]. При дозуванні «Фітолізину» 1 чайну ложку пасти розчиняли у 10 мл фізіологічного розчину та вводили отриманий розчин у дозі 2,0 мл/кг.

Дослідження проводили на моделі ЕНН у щурів, яку моделювали шляхом щоденного (про-

Т.І.Єрмоленко – старший науковий співробітник проблемної лабораторії кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету

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

Таблиця 1

**Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин»
на показники обміну кальцію у щурів
з експериментальною нирковою недостатністю, n=96**

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст кальцію в крові, ммоль/л	Екскреція кальцію, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	2,710±0,029	181,99±20,48
Контрольна патологія (n=24)	–	1,720±0,109*	42,86±6,03*
Фларосукцин (n=24)	2,0	2,520±0,164**/***	183,82±16,72**
Фітолізин (n=24)	2,0	1,780±0,043*	187,61±23,07**

Примітки:

- 1) * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
2) ** – достовірність відмінностей по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$);
3) *** – достовірність відмінностей по відношенню до препарату «Фітолізин» ($p \leq 0,05$).

тягом 14 діб) внутрішньошлункового введення 1% водного розчину етиленгліколю в об'ємі 8 мл/кг [6, 13, 16, 18]. У ході експерименту (у вигляді вихідних даних та станом на 14-у добу) оцінювали вміст кальцію та фосфору в крові та сечі тварин [4].

Експерименти виконано згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [17].

Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [5, 12].

Результати та їх обговорення

Дані, представлені в табл. 1, свідчать, що розвиток ЕНН супроводжується зниженням рівня кальцію в крові тварин на 36%. Проте відмічається також зниження і рівня виведення кальцію нирками. Так, добова екскреція кальцію в групі контрольної патології була в 4,2 рази нижчою, ніж у групі інтактних тварин. Розвиток ЕНН призводить до порушення фільтрації кальцію і зниження виведення його з сечею.

Можливо, це пов'язано з тим, що етиленгліколь, який вводиться як нефротоксичний агент, і продукти його метаболізму, що є осмотично активними речо-

винами, проникають у клітини нирок і викликають їх гідропічні зміни. Взаємодіючи з іонами кальцію, вони утворюють погано розчинний оксалат кальцію, який осідає в стінках капілярів, у мисках і каналцях нирок, діючи безпосередньо і рефлекторним шляхом, порушує нирковий кровотік і викликає обтяжливу токсичну нефропатію (аж до гострої ниркової недостатності). Гіпокальціємія спричиняє ці порушення. Окрім того, етиленгліколь діє також як судинна і протоплазматична отрута, пригнічуючи окиснювальні процеси, викликаючи набряк, набухання і некроз дрібних судин, порушує тканинний кровообіг, зрушує кислотно-лужний стан у бік метаболічного ацидозу, а також порушує водно-електролітний баланс.

Введення «Фларосукцину» на тлі розвитку патології призводить до утримання кальцію в крові і сечі тварин на рівні інтактного контролю впродовж 14 днів експерименту.

«Фітолізин», на відміну від «Фларосукцину», практично не підвищує вміст кальцію в крові тварин. Добова екскреція кальцію збільшується і перевищує дані контрольної патології в 4,3 рази і досягає рівня інтактного контролю.

Різний вплив порівнюваних препаратів на рівень кальцію в крові і сечі щурів, можливо, пов'язаний з різним складом і механізмом їх дії.

По-перше, до складу «Фларосукцину» входять солі бурштинової кислоти, які, імовірно, сприяють утриманню рівня кальцію в крові. По-друге, біологічно активні речовини рослинного компонента «Фларосукцину», представлені в основному речовинами флавоноїдної природи, які, можливо, проявляють естрогеноподібну дію, приводячи до ефективнішого відновлення балансу кальцію, порушеного при розвитку ниркової недостатності.

Таблиця 2

**Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин»
на вміст у крові та екскрецію фосфору у щурів
з експериментальною нирковою недостатністю, n=96**

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст фосфору в крові, ммоль/л	Екскреція фосфору, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	2,73±0,08	241,30±39,05
Контрольна патологія (n=24)	–	3,30±0,07*	62,35±9,29*
Фларосукцин (n=24)	2,0	2,76±0,09**	301,33±26,47**
Фітолізин (n=24)	2,0	2,96±0,13**	329,26±32,67**

Примітки:

- 1) * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
2) ** – достовірність відмінностей по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Дані, наведені в табл. 2, свідчать, що при розвитку ЕНН вміст фосфору в крові збільшується на 17%. У той же час його добове виведення з сечею знижується в 3,9 рази порівняно з інтактним контролем. Тобто розвиток ЕНН супроводжується гіперфосфатемією і, відповідно, гіпофосфатурією.

Введення препарату «Фларосукцин» на тлі розвитку патології утримує вміст фосфору в крові тварин на рівні інтактних значень. Добова екскреція фосфору підвищується порівняно з контрольною патологією в 4,8 рази і дещо перевищує інтактний контроль, що свідчить про інтенсивніше виведення надмірних концентрацій фосфору

з крові тварин із експериментальною патологією.

Препарат порівняння «Фітолізин», що вводиться на тлі розвитку ниркової недостатності, також проявляє аналогічну дію, утримуючи вміст фосфору в крові на рівні значень інтактного контролю протягом 14 діб. Концентрація фосфору в добовій сечі під дією препарату збільшується в 5,3 рази порівняно з групою контрольної патології і перевищує інтактні значення на 36%.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведено, що препарат «Фларосукцин» сприяє відновленню балансу кальцію (підвищується рівень кальцію в крові і його

виділення з сечею) та фосфору (знижується вміст фосфору в крові та підвищується його добова екскреція) в організмі експериментальних тварин.

2. Одержані результати переважної фармакодинамічної відповідності препарату «Фларосукцин» препарату «Фітолізин» узгоджуються з аналогічними при вивченні впливу досліджуваного об'єкту на показники фільтраційно-реабсорбційної та азотовидільної функцій нирок у щурів.

3. Результати досліджень дозволяють рекомендувати «Фларосукцин» для подальшого вивчення нефропротекторного та уролітолітичного фармакологічного коректора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. // РМЖ. – 2006. – №2. – С. 18-22.
2. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. // *Consilium-medicum: приложение. Урология.* – 2003. – С. 18-22.
3. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И. // *Клин. медицина.* – 2007. – Т. 70, №1. – С. 21-25.
4. Камышников В. С. *Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справ. в 2-х т. – 2-е изд. – Мн: Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.*
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Любарцева Л.А., Соколова В.Е., Ангарская М.А. // *Фармакол. и токсикол.* – 1975. – Вып. 10. – С. 79-82.
7. Мирошников В.М. *Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии.* – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 239 с.
8. Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Халанский О.А. // *Ліки.* – 1996. – №6. – С. 19-26.
9. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. // *Тер. архив.* – 2004. – №4. – С. 83-90.
10. Петков В. *Современная фитотерапия.* – София: Медицина и физкультура, 1988. – С. 260-403.
11. *Рациональная фармакотерапия в урологии: Руковод. для практикующих врачей / Под общ. ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой.* – М.: Изд-во «Литтерра», 2006. – 818 с.
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.* – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
13. Ромендик Л.М. // *Патол. физиол. и экспериментальная терапия.* – 1964. – №3. – С. 84-86.
14. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. *Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР.* – 1979. – №6. – С. 1513-1516.
15. Barsoum R.S. // *The New England J. of Medicine.* – 2006. – Vol. 354. – P. 997.
16. Debray Ch., Vaille Ch., Martin Et. et al. // *Semaine hopitaux Paris.* – 1968. – Vol. 44, №67. – P. 3301-3309.
17. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe.* – Strasbourg, 1986. – 52 p.
18. Liy J., Cao Z., Zhang Z. et al. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 83-87.

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ 8 ВИДІВ РОСЛИН РОДИН SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE ТА POLEMONIACEAE

В.В.Цивунін, С.Ю.Штриголь, Ю.С.Прокопенко*, В.А.Георгіяни

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

Ключові слова: фармакологічний скринінг; лікарські рослини; протисудомна активність

Проведено скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae на моделі коразолових судом у мишей. За результатами дослідження сухі екстракти кропиви собачої водний та 50%-ий спиртовий, сухий екстракт базилику водний та сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозах 100 мг/кг виявляють значну антиконвульсивну активність (спостерігалось вірогідне подовження латентного періоду нападів, зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, тяжкості пароксизмів, тривалості судомного періоду та летальності). В той же час сухий екстракт дурману водний та сухий екстракт синюхи водний в аналогічних дозах мають виражені проконвульсивні властивості (зокрема, зменшують латентний період, збільшують кількість судом на 1 мишу та відсоток мишей з тонічними судомами). Отримані результати підтверджують доцільність подальшого вивчення вищенаведених сухих екстрактів на експериментальних моделях судом із різним патогенезом.

За даними ВООЗ близько 50 млн осіб у світі страждають на епілепсію, з них 90% – це мешканці регіонів, що розвиваються, до яких відноситься Україна [1]. Приблизно у 30% випадків захворювання не піддається лікуванню жодним з існуючих на світовому фармацевтичному ринку антиконвульсантів. Саме тому актуальною залишається проблема пошуку нових потенційних лікарських засобів із протисудомною дією, у тому числі рослинного походження [4].

У літературі є дані про антиконвульсивну активність водних та спиртових екстрактів з рослин родини Solanaceae, Lamiaceae, Polemoniaceae, яка досліджувалась на різних експериментальних моделях [6, 9, 10, 13, 14]. Припускають, що про-

тисудомна активність даних екстрактів може бути частково зумовлена наявністю у фітохімічному складі цих рослин флавоноїдів, похідних кверцетину [11, 12]. За іншими даними антиконвульсивні властивості досліджуваних екстрактів виявляють через окремі компоненти нативних ефірних олій (зокрема сполуки ароматичної будови євгенолу) [7, 8, 9]. Доведено, що механізм протисудомної дії досліджуваних екстрактів полягає в стимуляції центральних бензодіазепінових рецепторів. При цьому відбувається збільшення активності ГАМК, що знижує збудливість нейронів епілептичного вогнища.

Мета даної роботи – скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин

Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae на моделі коразолових судом у мишей.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були субстанції рослинної сировини, а саме: сухий екстракт дурману (*Datura stramonium* L., Solanaceae) водний; сухий екстракт блекоти (*Hyoscyamus niger* L., Solanaceae) водний; сухий екстракт рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willem., Papaveraceae) водний; сухий екстракт рутки лікарської (*Fumaria officinalis* L., Papaveraceae) водний; сухі екстракти кропиви собачої (*Leonurus cardiaca* L., Lamiaceae) водний та 50%-ий спиртовий; сухий екстракт базилику (*Ocimum basilicum* L., Lamiaceae) водний; сухий екстракт шавлії лікарської (*Salvia officinalis* L., Lamiaceae) водний та сухий екстракт синюхи (*Polemonium caeruleum* L., Polemoniaceae) водний, отримані відповідно до вимог ДФУ.

Фармакологічний скринінг протисудомної дії сухих екстрактів

В.В.Цивунін – провізор-інтерн, старший лаборант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Ю.С.Прокопенко – канд. фармацевт. наук, асистент кафедри якості, стандартизації та сертифікації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

Вплив досліджуваних сухих екстрактів на перебіг коразолових судом у мишей ($M \pm m$), $n=115$

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	21	80	6,07±0,58	3,57±0,37	100	80,95	4,76±0,28	11,79±1,84	17,49±2,03	47,62
Кропива собача (водний)	9	100	13,21±6,04	2,00±0,44*	88,89**	55,56	3,56±0,56*	5,38±1,85*	9,9	11,11**
Кропива собача (спиртовий)	9	100	17,42±8,06*	1,56±0,53*	77,78**	44,44**	3,00±0,65*	5,10±2,54*	17,92	11,11**
Базилік	6	100	33,75±11,87*	0,83±0,48*	50**	16,70**	2,00±1,00*	1,85±1,80*	13,31	16,67
Рутка лікарська	10	50	9,94±2,52	2,30±0,40*	100	50**	4,50±0,45	9,73±3,20	22,11±1,11	40
	10	100	8,44±2,74	2,40±0,48	100	50**	4,40±0,48	12,55±3,99	26,94±4,64*	40
Рутка Шлейхера	5	50	7,61±1,17	2,80±0,58	100	60	4,60±0,68	7,95±2,76	18,41±3,41	40
	5	100	18,57±10,50*	1,40±0,51*	80**	40**	3,60±1,12	3,47±2,13*	8,42±2,26	40
Блекота	10	50	15,50±5,53*	2,80±0,79	90**	60	4,30±0,65	6,41±2,80	19,79±4,63	50
	10	100	8,27±1,24	2,30±0,40*	100	60	4,20±0,42	8,12±2,57	17,18±0,75	30
Дурман	5	50	4,82±0,30	3,80±1,11	100	80	4,20±0,49	11,86±1,39	19,60	20
	5	100	6,19±0,99	2,00±0,45	100	100**	4,80±0,37	4,05±2,24	9,52	20
Шавлія	5	100	14,71±11,33	2,40±1,22	80**	40**	3,60±1,12	5,31±3,22	9,43±7,24	40
Синюха	5	100	1,94±0,55*	5,80±0,86*	100	100**	5,20±0,49	14,78±4,27	9,11±2,12	60

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$): * – за t-критерієм Стьюдента; ** – за кутовим перетворенням Фішера.

тів проводили на моделі коразолових судом у мишей [2]. Використано 115 білих нелінійних мишей-самців масою 15-25 г, яких рандомізували на такі групи: контроль ($n=21$); сухий екстракт кропиви собачої водний, 100 мг/кг ($n=9$); сухий екстракт кропиви собачої спиртовий, 100 мг/кг ($n=9$); сухий екстракт базилику водний, 100 мг/кг ($n=6$); сухий екстракт рутки лікарської водний, 50 мг/кг ($n=10$); сухий екстракт рутки лікарської водний, 100 мг/кг ($n=10$); сухий екстракт рутки Шлейхера водний, 50 мг/кг ($n=5$); сухий екстракт рутки Шлейхера водний, 100 мг/кг ($n=5$); сухий екстракт блекоти водний, 50 мг/кг ($n=10$); сухий екстракт блекоти водний, 100 мг/кг ($n=10$); сухий екстракт дурману водний, 50 мг/кг ($n=5$); сухий екстракт дурману водний, 100 мг/кг ($n=5$); сухий екстракт шавлії лікарської водний, 100 мг/кг ($n=5$); сухий екстракт синюхи водний, 100 мг/кг ($n=5$). Дози сухих екстрактів обрано з урахуванням

даних літератури [7, 10, 13, 14]. Тварини експериментальних груп отримували внутрішньошлунково водний розчин відповідного сухого екстракту у вищезазначених дозах у профілактичному режимі протягом 2 днів, востаннє за 30 хв до введення конвульсанта. Мишам групи контрольної патології у такому ж режимі вводили внутрішньошлунково воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тіла). Водний розчин пентилентетразолу (коразол, Sigma) у дозі 80 мг/кг вводили підшкірно [2, 5]. Механізм судомної дії коразолу зумовлений пригнічувальним впливом на ГАМК_A-сайт бензодіазепінових рецепторів та, як наслідок, зниженням ГАМК-ергічних гальмівних процесів. Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів

у балах, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судоми не наставали протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин. Для оцінки статистичної значущості відмінності результатів використовували t-критерій Стьюдента, а при обліку в альтернативній формі (виживання – загибель, % мишей з клонічними та тонічними судомами) – кутове перетворення Фішера.

Результати та їх обговорення

Отримані дані наведено в таблиці. Сухий екстракт кропиви собачої водний майже в 1,8 рази зменшував кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу переважно за рахунок пригнічення клонічної фази, в 1,3 рази

знижував тяжкість нападів та в 2,2 рази зменшував тривалість судомного періоду, до того ж на 36,1% зменшував летальність відносно групи контрольної патології. Також у досліджуваній групі спостерігається невірогідна тенденція до подовження латентного періоду судом.

Сухий екстракт кропиви собачої, при отриманні якого використовували 50%-ий спирт етиловий, виявив виразнішу протисудомну дію. В досліджуваній групі спостерігалось вірогідне подовження латентного періоду в 2,9 рази, зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу в 2,3 рази (за рахунок пригнічення як клонічної, так і тонічної фази), зменшення тяжкості судом в 1,6 рази та тривалості судомного періоду в 2,3 рази, а також зниження летальності на 36,5% відносно групи контрольної патології. Вищий протисудомний ефект сухого екстракту кропиви собачої спиртового порівняно з водним може бути пов'язаний із більш повним екстрагуванням діючих речовин (зокрема, компонентів ефірних олій) з лікарської рослинної сировини амфіфільним розчинником.

У групі тварин, які отримували сухий екстракт базилику водний, спостерігалось збільшення латентного періоду в 5,6 рази, зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу в 4,3 рази (за рахунок пригнічення як клонічної, так і тонічної фази), зниження тяжкості нападів у 2,4 рази та тривалості судомного періоду в 6,4 рази, що свідчить про виразний протисудомний ефект досліджуваного екстракту. Також знижувалася летальність на 31,0%, проте ця різниця не є статистично значущою.

У тварин експериментальних груп, яким вводили сухий екстракт рутки лікарської водний, спостерігалось достовірне

зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу в середньому в 1,6 рази переважно за рахунок пригнічення тонічної фази (в дозі 50 мг/кг), а також збільшення часу загибелі в 1,5 рази (в дозі 100 мг/кг).

Показники групи, тварини якої отримували сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозі 50 мг/кг, вірогідно не відрізнялись від показників групи контрольної патології. Проте в групі, тваринам якої вводили сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозі 100 мг/кг, спостерігалось збільшення латентного періоду в 3,1 рази, зменшення кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу в 2,6 рази (за рахунок пригнічення клонічної і тонічної фаз) та зменшення тривалості судомного періоду в 3,4 рази по відношенню до аналогічних показників групи контрольної патології, що свідчить про наявність у досліджуваного сухого екстракту значної протисудомної активності.

Слабку протисудомну дію, імовірно зумовлену наявністю флавоноїдів у хімічному складі, виявив сухий екстракт блекоти водний, який у дозі 50 мг/кг викликав достовірне збільшення латентного періоду в 2,6 рази та зменшення кількості мишей із клонічними судомами на 10%; у дозі 100 мг/кг вірогідно зменшував кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу в 1,6 рази відповідно до аналогічних показників групи контрольної патології. Невисока антиконвульсивна активність, можливо, зумовлена протидіючим впливом гіосціаміну, який у значній кількості міститься в досліджуваному екстракті. Як відомо, тропанові алкалоїди у високих дозах спричиняють збудження [11], що також може пояснювати помірну проконвульсивну дію сухого екстракту дурману водного, який у дозі 100 мг/кг на 19,1% збільшує

кількість тварин із тонічними судомами.

Слабкі антиконвульсивні властивості виявив сухий екстракт шавлії лікарської водний, який у дозі 100 мг/кг сприяв зменшенню кількості мишей з клонічними судомами на 20,0%, із тонічними пароксизмами – на 41,0%, суттєво не впливаючи на інші показники.

Сухий екстракт синюхи водний в дозі 100 мг/кг викликав скорочення латентного періоду в 3,1 рази та збільшення кількості мишей із клоніко-тонічними судомами в 1,6 рази переважно за рахунок збільшення кількості тварин із тонічними нападами. Це свідчить про значну проконвульсивну активність досліджуваного об'єкта, що дисоціює з даними щодо седативних властивостей екстракційних препаратів синюхи [3], тобто їх пригнічувального впливу на ЦНС.

Отже, визначені перспективні для подальшого поглибленого дослідження сухі рослинні екстракти, а саме екстракти кропиви собачої водний та 50%-ий спиртовий, екстракти базилику та рутки Шлейхера водні.

ВИСНОВКИ

1. Проведені скринінгові дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae на моделі коразолових судом у мишей.

2. Лідерами за протисудомною дією є сухі екстракти кропиви собачої водний та 50%-ий спиртовий, сухий екстракт базилику водний та сухий екстракт рутки Шлейхера водний в дозах 100 мг/кг.

3. Результати скринінгу підтверджують доцільність подальшого вивчення вказаних об'єктів на моделях судом із різним патогенезом та розробки на їх основі потенційних протиепілептичних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/index.html. – 27.05.2012.
2. Головенко М.Я., Громов Л.О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: Метод. рекоменд. – К.: Авіценна, 2003. – 26 с.
3. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія. – Х.: Вид-во «Прапор», 2000. – 704 с.
4. Пандей Ш., Шукла Ш., Пандей Д., Сривастава Р.С. // Успехи химии. – 2011. – Т. 80, №2. – С. 187-196.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-кор. РАМН, профессора Р.У.Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Bora K.S., Arora S., Shri R. // J. of Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 137, №3. – P. 1360-1365.
7. De Almeida R.N., Agra M. de F., Maior F. N., de Sousa D. P. // Molecules. – 2011. – Vol. 16, №3. – P. 2726-2742.
8. Freire C.M., Marques M.O., Costa M. // J. of Ethnopharmacol. – 2006. – Vol. 105, №1-2. – P. 161-166.
9. Gomes Silva M.I., Gomes Silva M.A., de Aquino Neto M.R. et al. // Fitoterapia. – 2009. – Vol. 80, №8. – P. 506-513.
10. Hogade M.G., Vanita C., Digge V. // Intern. Res. J. of Pharmacy. – 2011. – Vol. 2, №1. – P. 275-278.
11. Li J., Shi J., X. Yu et al. // Chinese Herbal Medicines. – 2011. – Vol. 2, №3. – P. 117-126.
12. Ma C.Y., Liu W.K., Che C.T. // J. Nat. Prod. – 2002. – №65. – P. 206-209.
13. Reza H.M., Mohammad H., Golnaz E., Gholamreza S. // Pak. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 22, №3. – P. 308-321.
14. Wannang N.N., Anuka J.A., Kwanashie H.O. et al. // African Health Sci. – 2008. – Vol. 8, №2. – P. 74-79.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.09.2012 р.

ВПЛИВ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В УМОВАХ ГІПОКСИЧНОЇ ТА НЕГІПОКСИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь, Т.В.Горбач***

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

Ключові слова: спіроциклічне похідне оксіндолу; енергетичний обмін; мексидол; метаболічна дія

Наведені результати впливу спіроциклічного похідного оксіндолу в дозі 5 мг/кг на церебральний енергетичний обмін в умовах експериментальної патології гіпоксичного та негіпоксичного генезу. Встановлено, що нова сполука запобігає розвитку енергодефіциту на тлі обох модельних патологій. Сполука 77 збільшує рівень АТФ, зменшує накопичення АДФ, нормалізує активність ферментів дихального ланцюга. Відновлення енергодефіциту за умов введення спіроциклічного похідного оксіндолу не залежить від генезу патології. Досліджувана сполука за впливом на показники енергетичного обміну вірогідно перевищує активність препарату порівняння мексидолу в дозі 100 мг/кг. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого фармакологічного вивчення нової субстанції з метою розробки нового антигіпоксичного препарату метаболічної дії.

Порушення енергетичного обміну лежать в основі більшості патологічних станів. Вони реалізуються на молекулярному рівні. Відбувається пошкодження цитоплазматичних включень – мембран мітохондрій, лізосом, ендоплазматичного ретикулуму тощо [7]. Частіше за все ці ушкодження індуковані активацією окиснення, дією токсинів, а також порушенням нервової та гуморальної регуляції. На організмі і тканинному рівні наслідком зсуву енергетичного метаболізму є зміни специфічної функції відповідних органів та систем [4]. За інтенсивністю енергетичних процесів провідне місце в організмі займає мозок, причому найбільша швидкість метаболізму характерна для кори великих півкуль, найменша – для спинного мозку. Особливістю цере-

брального метаболізму є те, що він практично не має запасу енергетичних субстратів та потребує їх постійного постачання через мозковий кровообіг [13]. Крім того, енергетичні потреби мозку задовольняються переважно завдяки катаболізму глюкози (85-90%). Основними ланками у генезі переважної більшості порушень церебрального енергетичного метаболізму вважають гіпоксично-ішемічні ураження (наприклад, внаслідок недостатності мозкового кровообігу) та енергетичні зсуви, пов'язані з індукованими стресом змінами метаболізму.

Актуальним є пошук нових препаратів, здатних нормалізувати церебральний енергетичний дисбаланс за умов патологій різного генезу.

Перспективним в аспекті пошуку нових антигіпоксиків ме-

таболічної дії є 4,3'-спіро[[2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он]-5-метил-2'-оксіндолу], у подальшому сполука 77, синтезована у НФаУ к.ф.н. Редькіним Р.Г. та проф. Шемчуком Л.А., стосовно якої у попередніх дослідженнях доведена значна антигіпоксична активність [5].

Метою даної роботи було вивчення впливу нової сполуки на енергетичний обмін в умовах експериментальної патології гіпоксичного та негіпоксичного генезу для дослідження можливої метаболічної дії.

Матеріали та методи

На першому етапі експерименту досліджували біохімічні показники на тлі негіпоксичної патології. Модель нейрогенного стресу [3] відтворювали таким чином: тварин групами по 5 особин поміщали на 1 год до камери розміром 50×50×35 см, де їх піддавали впливу стресогенних чинників (світло електролампи потужністю 300 Вт, звук електричного дзвінка інтенсивністю 60 дБ, електричний струм порогової величини 5-6 мА).

Н.А.Цубанова – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

С.Ю.Штриголь – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Т.В.Горбач – канд. біол. наук, доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету

Таблиця 1

Вплив сполуки 77 та мексидолу на енергетичний обмін мозку щурів на тлі нейрогенного стресу, n=6 у кожній групі

Показники	Групи			
	інтактний контроль	контрольна патологія	мексидол, 100 мг/кг	сполука 77, 5 мг/кг
АТФ, мкмоль/г	2,75±0,09	1,49±0,04***	1,96±0,04*****	2,34±0,07*** [§]
АДФ, мкмоль/г	0,280±0,01	0,419±0,02**	0,327±0,01**	0,303±0,005** [§]
Цитратсинтаза, нмоль/хв×мг білка	4,51±0,14	2,74±0,21***	3,17±0,12***	4,12±0,09** [§]
Сукцинатдегідрогеназа, нмоль/хв×мг білка	6,95±0,23	2,98±0,11***	4,63±0,17*****	6,48±0,028*** [§]
Піруватдегідрогеназа, мкмоль НАДН/хв×мг білка	28,5±0,96	17,1±0,39***	19,8±0,36****	23,6±0,49**** [§]

Примітки:

- 1) достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;
- 2) достовірні відмінності з показниками контрольної патології # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001;
- 3) достовірні відмінності з групою мексидолу [§] – p<0,05; ^{§§} – p<0,01.

Тварини були розподілені на групи: 1) інтактний контроль, n=6; 2) контрольна патологія (КП), n=6; 3) КП + внутрішньошлункове введення сполуки 77 у дозі 5 мг/кг протягом 3-х діб, востаннє за 40 хв до проведення експерименту, n=6; 4) КП + введення препарату порівняння мексидолу виробництва ВАТ «Мирфарм», Росія у дозі 100 мг/кг за аналогічною схемою, n=6.

Для оцінки участі сполуки 77 в енергетичному обміні досліджували вміст макроергічних фосфатів – АТФ, АДФ – у тканині головного мозку за допомогою наборів реактивів фірми «Мангайм» (Німеччина). Для дослідження вмісту макроергів використовували метод Лампрехта і Тротшоляда [1, 6]. Принцип методу полягає в тому, що АТФ, який міститься в пробі, у присутності гексокінази фосфорилує глюкозу. Глюкозо-6-фосфат, який утворюється при цьому, в свою чергу, є субстратом для глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназної реакції.

Визначення активності цитратсинтази. Цитратсинтаза як один із ключових ферментів циклу Кребса каталізує реакцію конденсації ацетил-КоА та оксалоацетової кислоти з утворенням лимонної кислоти,

реакція яка є першим ступенем циклу трикарбонових кислот, біосинтезу жирних кислот. Для визначення цитратсинтазної активності використовували метод, що ґрунтується на зміні оптичної щільності (визначали при довжині хвилі 340 нм) середовища від додавання малату, який окиснюється екзогенною малатдегідрогеназою до оксалоацетату, а останній вступає до реакції конденсації із ацетил-КоА [1, 6].

Визначення активності піруватдегідрогенази. Піруватдегідрогеназа – мітохондріальна ферментативна система, що бере участь у метаболізмі піруватноградної кислоти. Принцип методу визначення ферментативної активності: піруватдегідрогеназа здійснює окисне декарбокислювання пірувату з одночасним відновленням НАД. Швидкість накопичення відновленої форми НАД, яка є показником ферментативної активності піруватдегідрогенази, визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм [1, 6].

Визначення активності сукцинатдегідрогенази. Сукцинатдегідрогеназа – флавопротеїд, у молекулі якого в якості кофериенту знаходиться ковалентно зв'язаний флавінаденіндинуклеотид (ФАД). Цей кофермент

діє як акцептор Н₂. Для визначення сукцинатдегідрогеназної активності використовували метод, що ґрунтується на зміні оптичної щільності, яку визначали при довжині хвилі 600 нм 2,6-дихлорофеномендофенолу (ДХФІФ), який відновлюється в присутності феназинметасульфату (ФМС) при ферментативному окисненні сукцинату [1, 6].

Другий етап експерименту було спрямовано на вивчення впливу сполуки 77 на ті ж показники енергетичного обміну в умовах гіпоксичної патології. Гостру нормобаричну гіпоксію викликали вміщенням тварин до герметичної камери об'ємом 500 мл на 10 хв. Розподіл тварин за групами та біохімічні показники, що досліджували, були аналогічні першому етапу.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0 з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

За умов нейрогенного стресу відбувається значне порушення різних ланок енергетичного обміну (табл. 1).

Відомо, що ферменти дихального ланцюга і дегідрогенази

Таблиця 2

Вплив сполуки 77 та мексидолу на енергетичний обмін мозку щурів на тлі гострої гіпоксії, n=6 у кожній групі

Показники	Групи			
	інтактний контроль	контрольна патологія	мексидол, 100 мг/кг	сполука 77, 5 мг/кг
АТФ, мкмоль/г	2,96±0,06	1,21±0,04***	2,20±0,09***##	2,59±0,05***##\$
АДФ, мкмоль/г	0,264±0,005	0,330±0,007***	0,304±0,006***##	0,281±0,004***\$
Цитратсинтаза, нмоль/хв×мг білка	4,78±0,08	2,63±0,10***	3,57±0,13***##	4,12±0,09***##\$
Сукцинатдегідрогеназа, нмоль/хв×мг білка	7,27±0,29	2,74±0,12***	4,90±0,24***##	6,69±0,18***\$
Піруватдегідрогеназа, мкмоль НАДН/хв×мг білка	29,1±0,64	15,9±0,29***	21,7±0,54***##	27,0±0,43***\$

Примітки:

- 1) достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;
- 2) достовірні відмінності з показниками контрольної патології # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001;
- 3) достовірні відмінності з групою мексидолу \$ – p<0,05; \$\$ – p<0,01.

циклу Кребса багато в чому визначають інтенсивність аеробного окиснення – основного шляху утворення енергії [1]. У зв'язку з цим було досліджено динаміку зсувів вмісту АТФ та її метаболіту АДФ. У групи КП відбувається вірогідне зниження у 1,8 рази вмісту АТФ відносно інтактного контролю та одночасне збільшення рівня АТФ у 1,5 рази. Порушення ферментативної активності енергетичних процесів верифіковано за достовірним зниженням активності цитратсинтази – у 1,6 рази, сукцинатдегідрогенази – у 2,3 рази та піруватдегідрогенази – у 1,7 рази. Отримані результати підтверджуються літературними даними – за умов нейрогенного стресу, депресії відбувається значне зниження енергетичного метаболізму головного мозку, на 20-30% знижується утилізація глюкози та вміст АТФ, що, в свою чергу, призводить до збільшення нейрональної дисфункції та погіршення стану хворого [2, 12].

Встановлена позитивна дія мексидолу на церебральний метаболізм в умовах нейрогенного стресу підтверджена багатовисхідними дослідженнями та пояснює його метаболічну дію [2, 9].

Введення сполуки 77 збільшує вміст АТФ на 57% відносно групи КП на відміну від 19% на тлі мексидолу. Встановлено, що сполука 77 відновлює активність цитратсинтази на 50%, сукцинатдегідрогенази – на 117%, піруватдегідрогенази – на 38% відносно групи КП, для мексидолу зміна показників становила 16%, 55% та 16% відповідно. Отримані результати свідчать, що метаболічна дія сполуки 77 вірогідно ефективніша, ніж у препарату порівняння мексидолу.

Наступний етап дослідження спрямовано на з'ясування впливу сполуки 77 на енергетичний метаболізм за умов гострої гіпоксії. Гіпоксія призводить до зниження аеробного обміну глюкози. Анаеробний метаболізм глюкози компенсаторно посилюється, внаслідок чого накопичується лактат та знижується інтранейрональне значення рН. Ацидоз індукує вторинні порушення роботи дихального ланцюга мітохондрій. При цьому збільшується синдром пероксидації, відбувається пошкодження клітин та наростає енергетичний дефіцит [8, 10].

Гостра гіпоксія характеризується значним порушенням церебрального енергообміну, який

верифіковано за вірогідним зниженням вмісту АТФ, збільшенням АДФ та суттєвою інактивністю ферментативної ланки енергетичних процесів – зниження активності цитратсинтази, сукцинатдегідрогенази та піруватдегідрогенази (табл. 2).

Введення сполуки 77 значно покращувало енергетичний обмін мозку на тлі гострої гіпоксії. Встановлено вірогідне підвищення вмісту АТФ (на 115% відносно групи КП), для мексидолу зміна цього показника становила 83%. Що стосується активності ферментів енергетичного метаболізму, то сполука 77 достовірно відновлювала її дію. Це свідчить про потужну здатність нової сполуки попереджувати розвиток енергетичного дефіциту. Енергозберігаюча активність мексидолу вірогідно поступається дії нової сполуки.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих даних можна зробити висновок про те, що спіроциклическе похідне оксіндолу в дозі 5 мг/кг відновлює енергетичний обмін головного мозку за умов патологій гіпоксичного та негіпоксичного генезу. Потужна енергозберігаюча дія нової сполуки вірогідно перевищує таку у препарату порівняння мексидолу в дозі 100 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойків Д.П., Бондарчук Т.І., Іванкув О.Л. та ін. Клінічна біохімія / За ред. О.Я.Склярова. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Воронина Т.М. // Мед. вестник. – 2009. – № 6 (475). – С. 12-16.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – С.-Пб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2004. – 368 с.
5. Пат. 87952 Україна, МПК С 07 D 209/04, 209/96, 311/96, 405/02, 491/20, А 61 К 31/33, 31/404, 31/436, 31/437, 31/438 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигипоксантну активність / Р.Г.Редькін, Н.А.Цубанова, В.П.Черних; заявник та патентовласник НФаУ. – № заявки 200815044. Заявл.: 26.12.2008. Опубл.: 25.08.2009. – Бюл. №16.
6. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учеб. пособие. – Л., 1982. – С. 272.
7. Bright R., Steinberg G.K., Mochly-Rosen D. // Brain Res. – 2007. – Vol. 1144. – P. 146-155.
8. Chen B., Friedman B., Cheng Q. et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 666-674.
9. Innamorato N., Lastres-Becker I., Cuadrado A. // Curr. Opin. Neurol. – 2009. – №22. – P. 308-314.
10. Kelly B.M., Pangilinan Jr.P.H., Rodriguez G.M. // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 2007. – №18. – P. 631-650.
11. Owen L., Sunram-Lea S.I. // Nutrients. – 2011. – №3 (8). – P. 735-755.
12. Schweiger U., Greggersen W., Rudolf S. et al. // Psychosom. Med. – №70 (2). – P. 170-176.
13. Stroke G.A. Donnan, Fisher M., Macleod M. et al. // Lancet. – 2009. – Vol. 371. – P. 1612-1623.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 706-30-69.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 04.09.2012 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОЇ ЕРИТЕМИ У МОРСЬКИХ СВИНОК

Н.Є.Караковська, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: густі екстракти кореня та листя лопуха; УФ-еритема; антипроліферативна, жарознижувальна дія

Відомо, що складність етіопатогенезу доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) призводить до того, що ефективність її терапії часто ускладнюється побічними ефектами і має ряд протипоказань. У зв'язку з цим є важливим та актуальним пошук і створення нових безпечних простатопротекторів, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні ланки ДГПЗ. Відомо, що однією з ознак ДГПЗ є саме надмірна проліферація тканин передміхурової залози. Тому для препаратів, що використовуються у складі терапії ДГПЗ, дуже важливою є наявність антипроліферативної активності. У роботі наведені результати експериментального вивчення впливу густих екстрактів кореня та листя лопуха великого на перебіг УФ-еритеми у морських свинок. Визначено, що за вираженістю антиексудативної, антипроліферативної та жарознижувальної дії екстракт кореня лопуха достовірно переважає, а екстракт листя лопуха не поступається дії референс-препарату простаполу. Перевагу екстракту кореня лопуха можна, імовірно, пояснити наявністю фітостерину у складі кореня цієї лікарської сировини.

Проблема раціональної терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) є складною і поки ще далекою від вирішення. За даними літератури ознаки ДГПЗ виявляються більш ніж у 40% чоловіків у віці 50 років і у більш ніж у 90% у чоловіків старших за 80 років [1, 4].

Незважаючи на застосування різних способів лікування ДГПЗ, у тому числі і багатьох комбінованих схем з використанням лікарських препаратів різних фармакологічних груп, складність етіопатогенезу ДГПЗ призводить до того, що ефективність її терапії часто ускладнюється побічними ефектами і має ряд протипоказань [3, 6]. У зв'язку з цим є важливим та актуальним пошук і створення нових безпечних простатопротекторів, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні ланки ДГПЗ [4, 9]. На теперішній час кількість вітчизняних простатопротекторів обмежена [5].

З врахуванням цього пріоритетними у терапії ДГПЗ є фітопрепарати, комплекси БАР яких забезпечують виражену терапевтичну ефективність, багатогранність фармакодинаміки, широкий діапазон терапевтичної дії, високу біодоступність, фізіологічну м'яку корекцію порушених функцій і безпечність [3, 7, 11, 12].

Враховуючи дані народної медицини та фітосклад, однією з перспективних рослин з потенційними простатопротекторними властивостями є лопух великий. Відомо, що коріння лопуха великого містить фітостерин, який є ефективним при лікуванні ДГПЗ [6, 15, 17]. Також препарати лопуха виявляють протизапальну, антиоксидантну та цитотоксичну на гіперплазовані клітини дію, які є складовими простатопротекторної активності [8, 13, 14, 16, 18]. Вищенаведене обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень з метою визначення у густих екстрактів ли-

стя та кореня лопуха великого простатопротекторних властивостей та оцінки можливості подальшого їх використання в терапії ДГПЗ. Відомо, що однією з ознак ДГПЗ є саме надмірна проліферація тканин передміхурової залози [1, 4]. Тому для препаратів, що використовуються у складі терапії ДГПЗ, дуже важливою є наявність антипроліферативної активності.

Метою даної роботи стало експериментальне вивчення антипроліферативної дії густих екстрактів листя та кореня лопуха великого, отриманих на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. О.П.Хворост.

Матеріали та методи

Дослідження протизапальної активності густих екстрактів кореня та листя лопуха проводили на моделі експериментальної еритеми, викликаній ультрафіолетовим випромінюванням (УФ-еритема), яка є моделлю запального процесу з перевагою проліферативної фази запалення [4].

УФ-еритему відтворювали по методу Winter [2]. Дослідження

Таблиця 1

**Динаміка температури шкіри морських свинок під впливом екстрактів
листя та кореня лопуха на моделі УФ-еритеми, n=16**

Групи тварин	Температура еритеми, °C			
	початкова	через 2 години	через 4 години	через 24 години
Контрольна патологія	35,3±0,16	37,8±0,12*	38,2±0,15*	37,1±0,10*
Екстракт листя лопуха	35,5±0,13	37,5±0,20*	37,6±0,14**/**	36,4±0,12**/**
Екстракт кореня лопуха	35,2±0,16	37,3±0,18**/**	37,1±0,19**/**	35,6±0,15**/**
Простапол	34,5±0,13	37,6±0,23*	36,9±0,16**/**	35,8±0,13**/**

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – до початкового значення, ** – до контрольної патології, *** – до екстракту листя лопуха.

проведені на морських свинках вагою 350-550 г. За день до дослідів тварин депілювали в ділянці лівого боку. Опроміювання проводили ртутно-кварцовою лампою ПРК-4 потужністю 250 Вт з відстані 18 см крізь трафарет з трьома отворами (кожен площею 1 см²). Експозиція УФ-опроміювання склала 2 хвилини. В якості препарату порівняння обрано простапол, який є вітчизняним рослинним простатопротектором з відповідним до виучуваних препаратів комплексом фармакологічних ефектів та формою випуску [10].

Усі морські свинки були розподілені на 4 групи (в кожній по 4 тварини) наступним чином: перша – група контрольної патології з УФ-еритемою, друга, третя та четверта – тварини, що отримували екстракт листя лопуха та екстракт кореня лопуха в дозі 75 мг/кг та простапол – в дозі 1 мл/100 г відповідно. Препарати вводили тваринам у про-

філактично-лікувальному режимі: кожен день внутрішньошлунково 5 діб до опроміювання та один раз одразу після УФ-опроміювання.

Протизапальну дію досліджуваних препаратів на цій моделі оцінювали за наступними показниками: температура шкіри у місті опромінення, вираженість еритеми (гіперемія, набряк шкіри) в балах та товщина шкірної складки в місті еритеми в мм через 2; 4 та 24 години після відтворення модельної патології.

У разі обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень наведені в табл. 1-3.

Результати дослідів показали, що поява еритеми у морсь-

ких свинок у групі контрольної патології спостерігалась через 2 години після УФ-опромінення шкіри (табл. 1) та зберігалась на цьому рівні впродовж доби. Через 2 години у місцях УФ-опромінення також зросла температура шкіри тварин на 2,5°C. Температура досягала максимуму на 4 годину спостережень, коли різниця температур еритеми і шкіри початкового рівня складала 2,9°C (табл. 1).

Через 24 години після УФ-опромінення температура шкіри морських свинок перевищувала початкову на 1,8°C.

Температура місця еритеми тварин, лікованих екстрактом листя лопуха, через 2 години після опромінення була достовірно нижча, ніж температура в групі контрольної патології. В групах тварин, що отримували екстракт листя лопуха та простапол, температура шкіри через 2 години достовірно не відрізнялась від аналогічного показника в групі контрольної патології.

Наприкінці четвертої години температура шкіри в місці УФ-опроміювання в групах тварин, що отримували екстракти лопуха та простапол, була достовірно нижчою, ніж показник температури в групі контрольної патології.

Через 24 години достовірною жарознижувальною дією зафіксована в усіх групах лікованих тварин. У морських свинок, що отримували екстракт кореня лопуха, температура шкіри в місті

Вираженість еритеми під дією екстрактів листя та кореня лопуха на моделі УФ-еритеми у морських свинок, n=16

Групи тварин	Вираженість еритеми в балах через:		
	2 години	4 години	24 години
Контрольна патологія	2,66±0,36	2,66±0,24	2,66±0,24
Екстракт листя лопуха	2,00±0,24	1,45±0,12**/**	1,10±0,12*
Екстракт кореня лопуха	1,50±0,24**/**	1,00±0,24**/**	0,82±0,12**/**
Простапол	2,36±0,12	2,10±0,24	1,45±0,24*

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – до контрольної патології, ** – до простаполу.

Таблиця 2

Таблиця 3

**Товщина шкірної складки морських свинок під впливом екстрактів
листя та кореня лопуха на моделі УФ-еритеми, n=16**

Групи тварин	Товщина шкірної складки в мм			
	початкова	через 2 години	через 4 години	через 24 години
Контрольна патологія	2,00±0,15	5,34±0,36*	4,82±0,50*	4,53±0,23*
Екстракт листя лопуха	2,10±0,08	3,00±0,21**/**	2,69±0,23**/**	2,42±0,10**/**
Екстракт кореня лопуха	2,00±0,10	2,58±0,13**/**/**	2,21±0,14**/**/**	2,10±0,16**
Простапол	2,10±0,12	3,16±0,11**/**	2,88±0,13**/**	2,47±0,09**/**

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – до початкового значення, ** – до контрольної патології, *** – до простаполу.

опромінення достовірно не від-
різнялась від початкової тем-
ператури, а у морських свинок,
яким вводили екстракт листя ло-
пуха та простапол, була на 0,9°C
та 1,3°C відповідно вища, ніж по-
чаткова.

У групі тварин контрольної
патології зафіксована гіперемія
та набряк шкіри (табл. 2). Ра-
зом із підвищенням температу-
ри шкіри ці ознаки свідчать про
розвиток гострої запальної ексу-
дативної реакції шкіри.

У результаті застосування
виучуваних препаратів спосте-
рігалось зменшення місцевої за-
пальної реакції. Так, після ліку-
вання екстрактом листя лопуха
через 2 та 4 години гіперемія
та набряк шкіри були достові-
рно менш вираженими (2,0 та
1,45 бали, відповідно), ніж у тва-
рин групи контрольної патоло-
гії (2,66 бали). Через 24 годи-
ни в групі щурів, що отримували
екстракт листя лопуха, вони
були ще менш помітними і
оцінювались у 1,10 бала. У гру-
пі тварин, що отримували ек-
стракт кореня лопуха, достові-
рне зменшення ознак гіперемії
та набряку спостерігалось на 2,
4 та 24 годині експерименту (1,50,
1,00 та 0,82 бала). Застосуван-

ня простаполу теж сприяло змен-
шенню проявів ексудативної ре-
акції, але ці зміни протягом 2
та 4 години дослідження були
недостовірні. Тобто можна ствер-
джувати лише про тенденцію
до антиексудативної дії. Напри-
кінці 24 години в групі тварин,
яких лікували простаполом,
спостерігалось достовірне змен-
шення вираженості еритеми до
1,45 бала.

У тварин групи контрольної
патології внаслідок УФ-опромі-
нення також спостерігалось до-
стовірне збільшення товщини
шкірної складки (в 2,7 рази че-
рез 2 години після опромінен-
ня) (табл. 3).

Під впливом екстракту ли-
стя лопуха товщина шкірної
складки у щурів була меншою
в 1,8 рази через 2 та 4 години
у порівнянні з аналогічним по-
казником у морських свинок гру-
пи контрольної патології. За до-
бу товщина шкірної складки у
щурів, лікованих екстрактом кра-
солі, зменшилась до 2,42 мм, то-
ді як аналогічний показник у
групі тварин контрольної па-
тології складав 4,53 мм, що в
2,3 рази перевищує початкову
товщину. Введення до екстра-
кту кореня лопуха натрію теж

сприяло зменшенню товщини
шкірної складки: в 2,1 рази че-
рез 2 години, в 2,2 рази відпо-
відно через 4 та 24 години. У тва-
рин, яких лікували простаполом,
товщина шкірної складки змен-
шилась порівняно з показником
групи контрольної патології че-
рез 2, 4 та 24 години в середньо-
му в 1,7 рази.

Зменшення показників ос-
новних ознак, що супроводжу-
ють процес запалення в місці
УФ-еритеми під впливом ек-
страктів листя та кореня лопуха,
вказує на гальмування за-
пальної реакції шкіри та під-
тверджує наявність антипролі-
феративної, антиексудативної
та жарознижувальної дії даних
препаратів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, на підставі ре-
зультатів проведених досліджень
визначено, що за вираженістю
антиексудативної, антипроліфе-
ративної та жарознижувальної
дії екстракт кореня лопуха до-
стовірно переважає, а екстракт
листя лопуха не поступається дії
простаполу. Перевагу екстрак-
ту кореня лопуха можна, імо-
вірно, пояснити наявністю фі-
тостерину у складі кореня цієї
лікарської сировини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф., Винниченко В.И. // Мистецтво лікування. – 2004. – №7. – С. 4-8.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Дроговоз В.В., Прокопшак Н.І., Чистяков О.Г. // Ліки. – 2007. – №1-2. – С. 25.
4. Дроговоз С.М., Чистяков О.Г., Россихин В.В. и др. Простатопротекторы. – Х., 2005. – 184 с.

5. Зайченко Г.В., Риженко І.М., Чистяков О.Г., Солдатова Є.О. // Провізор. – 2008. – №16. – С. 39.
6. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Пермь, 2006. – 21 с.
7. Куцын Р.В., Рыбальчук О.Г. Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ некоторых растений Сибири. – Томск: Кедр, 2004. – 214 с.
8. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Дудко В.В. и др. // Растит. ресурсы. – 2001. – Т. 37, вып. 2. – С. 80-85.
9. Россихин В.В., Зайченко А.В., Чистяков О.Г. // Провізор. – 2007. – №22. – С. 32-36.
10. Россихін В.В., Дроговоз С.М., Чистяков О.Г. // Клінічна фармація. – 2008. – №2. – С. 57-60.
11. Середа П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби. – Вінниця: Нова книга, 2006. – С. 252-259.
12. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.
13. Федосеева Л.М., Кнауб Н.Н., Селигеева Т.Г. // Химия растит. сырья. – 2004. – №1. – С. 61-64.
14. Chan Y.S., Cheng L.N., Wu J.H. et al. // *Inflammopharmacol.* – 2011. – Vol. 19 (5). – P. 245-254.
15. Machado F.B., Yamamoto R.E., Zanolli K. et al. // *Molecules.* – 2012. – Vol. 14, №17 (2). – P. 1852-1859.
16. Matsumoto T., Hosono-Nishiyama K., Yamada H. // *Planta Med.* – 2006. – Vol. 72, №3. – P. 276-278.
17. Lin C.C., Lu J.M., Yang J.J. et al. // *Am. J. Chin. Med.* – 1996. – Vol. 24, №2. – P. 127-137.
18. Predes F.S., Ruiz A.L., Carvalho J.E. et al. // *BMC Complement Altern. Med.* – 2011. – №23. – P. 11-25.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 02.10.2012 р.

Реферати



UDC 575.113

THE APPLIED VALUE OF GENOTYPING

Yu.S.Rudyk, S.M.Pyvovar, A.S.Popovich, V.V.Nikolaeva

The importance of gene polymorphisms in the system of drug biotransformation in efficacy and safety, as well as in manifestation of many pathological processes is shown in numerous papers. A set of activities, including the building of individual genetic maps, data collection and analysis of polymorphisms in the population, determination of medical significance of mutations and, eventually, mapping of the diseases according to the groups, is one of the most pressing problems, not only in human genetics, but also in the practical medicine. Due to specially designed preventive measures it is possible to estimate the risk of the diseases and to delay their appearance. The knowledge of genetic features of disease development will be able to specify further drug therapy of patients.

UDC 616.12-008.46-085.22-07

THE SAFETY OF METABOLIC PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS HAVING ARTERIAL HYPERTENSION WITH INSULIN RESISTANCE

T.D.Bakhteeva

Arterial hypertension is revealed in 25–30% of the adult population of the economically developed countries, including Ukraine. In the last 10-15 years there is a high interest to metabolic disorders in arterial hypertension. By estimations of most experts insulin resistance is the leading factor in forming of symptoms of the metabolic syndrome. In development of arterial hypertension in insulin resistance the leading part has the complex influence of hyperinsulinemia and concomitant metabolic disorders. That is why the search of etiological factors and links of pathogenesis of arterial hypertension is a highly topical problem since it can be instrumental in determination of new ways of its effective pharmacotherapy. The article presents the own data about the safety of patients with arterial hypertension associated with insulin resistance when using metabolitotropic drugs (rosiglitazone, metformin and thiotriazolol) included in the standard pharmacotherapy (candesartan + perindopril).

УДК 575.113

ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

Ю.С.Рудык, С.Н.Пивовар, А.С.Попович, В.В.Николаева

Приведены данные литературы о значении полиморфизма генов системы биотрансформации лекарственных средств в эффективности и безопасности применения при лечении больных с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Также показано, что мутации генов определяют время и тип манифестации многих патологических процессов, а также их прогрессирование. Комплекс мероприятий, включающий построение индивидуальных генетических карт, сбор и анализ данных о полиморфизмах в популяции, определение медицинской значимости мутаций и, в конечном итоге, картирование заболеваний по группам, является одной из самых актуальных задач не только генетики человека, но и практической медицины. Благодаря этому можно оценить риск заболеваний, а при выполнении специально разработанных профилактических мер – отсрочить их проявление. Знание генетических особенностей развития заболеваний поможет в будущем индивидуализировать лекарственную терапию больных.

УДК 616.12-008.46-085.22-07

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Т.Д.Бахтеева

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 25-30% взрослого населения экономически развитых стран, включая Украину. В последние 10-15 лет наблюдается повышенный интерес к метаболическим нарушениям при АГ. По оценкам большинства экспертов, ведущим фактором в формировании симптомокомплекса метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР). В развитии АГ при ИР ведущую роль играет комплексное влияние гиперинсулинемии (ГИ) и сопутствующих метаболических нарушений. Это делает поиск этиологических факторов и звеньев патогенеза АГ чрезвычайно актуальным, поскольку может способствовать определению новых путей ее эффективной фармакотерапии. В статье представлены собственные данные о безопасности больных гипертензивной болезнью, ассоциированной с ИР, при применении метаболитотропных лекарственных средств (розиглитазон, метформин и тиотриазолин), которые были включены в стандартную антигипертензивную фармакотерапию (периндоприл + кандесартан).

UDC 615.1:658.7

METHODICAL BASIS OF ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND COMPETITIVENESS OF CONTRACT AND RESEARCH ORGANIZATIONS ON PROVIDING LOGISTIC SERVICES IN THE SPHERE OF CLINICAL RESEARCH

O.V.Posylkina, I.A.Zupanets, A.G.Khromykh, V.V.Nikolaeva

It has been proven that recently Ukraine is one of the key venues for clinical research by international pharmaceutical companies. This fact has formed the demand for quality logistics and clinical relevance of the study resulted in the assessment of activities and competitiveness of contract research organizations (CRO) in the provision of clinical logistics. The paper proposes the indicators to measure competitiveness of CRO. The method for calculating the complex index of competitiveness of CRO has been developed and a competitive profile of the CRO studied has been drawn. The given method allows evaluating the strengths and weaknesses of CRO, diagnosing the expediency of cooperation with the client. It has been shown that the involvement of the CRO contracting authority to provide logistics services is expedient if the complex index is more than 0.75.

UDC 615.11:004.77

SCIENTIFIC GENERALIZATION OF THE WORLD EXPERIENCE OF INTRODUCTION OF THE NEWEST TECHNOLOGIES IN ELECTRONIC COMPOUNDING

A.S. Nemchenko, L.V. Tereshchenko, N.V. Teterych

The effective direction of solving modern problems of prescription dispensing violation of medicines and uncontrolled self-treatment should become the introduction of experience of technologies of computer-integrated electronic medical cards and electronic prescriptions to the domestic health system. Intercompatibility of health-care systems is now recognized as the major enabling factor for the safe and reliable patient data exchange. The article presents a brief description of the current condition of medical informatics in the world. The importance of cooperation and information exchange between different health care institutions is emphasized by the authors. The analysis of experience of the leading countries of the world and Russia in relation to the questions of the electronic health systems has been conducted. Great advantages of the electronic health system (eHEALTH) comparing to the traditional systems have been found. Descriptions of basic parameters of the systems of eHEALTH have been scientifically generalized. The necessity of development and introduction of electronic technologies of the computer-integrated systems of medicines compounding for Ukraine has been grounded.

УДК 615.1:658.7

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ КОНТРАКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ ЛОГИСТИЧЕСКИХ УСЛУГ В СФЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

О.В.Посылкина, И.А.Зупанец, А.Г.Хромых, В.В.Николаева

Обосновано, что в последнее время Украина является одним из ключевых мест проведения клинических исследований международными фармацевтическими компаниями. Это сформировало спрос на качественную клиническую логистику и обусловило актуальность проведения исследования по оценке деятельности и конкурентоспособности контрактно-исследовательских организаций (CRO) в сфере предоставления услуг по клинической логистике. В статье предложены показатели для оценки конкурентоспособности CRO. Разработана методика расчета комплексного показателя конкурентоспособности CRO и построен профиль конкурентоспособности одной из исследуемых CRO. Приведенная методика позволяет оценить сильные и слабые стороны деятельности CRO, диагностировать целесообразность сотрудничества с ней организации-заказчика. Доказано, что привлечение организацией-заказчиком CRO для предоставления логистических услуг целесообразно при условии, что комплексный показатель больше 0,75.

УДК 615.11:004.77

НАУЧНОЕ ОБОБЩЕНИЕ МИРОВОГО ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ НОВЕЙШИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ РЕЦЕПТУРЕ

А.С.Немченко, Л.В. Терещенко, Н.В. Тетерич

Эффективным направлением в решении современных проблем нарушения рецептурного отпуска лекарственных средств и неконтролируемого самолечения должно стать внедрение опыта технологий интегрированных электронных медицинских карточек и электронных рецептов в отечественную систему здравоохранения. Взаимосовместимость медицинских информационных систем считается одним из главных условий успешной и безопасной передачи информации о пациенте между учреждениями. В статье приведено короткое описание современного уровня развития медицинской информатики в мире. Авторы акцентируют внимание на важности кооперации и обмена информацией между разными учреждениями здравоохранения. Проведен анализ опыта ведущих стран мира и России относительно вопросов электронных систем здравоохранения. Обнаружены весомые преимущества электронного здравоохранения (eHEALTH) в сравнении с традиционными системами. Научно обобщены характеристики основных параметров систем eHEALTH. Обоснована необходимость разработки и внедрения электронных технологий интегрированных систем рецептурного обращения ЛЗ в Украине.

UDC 615.0;7547.057

THE PHARMACOKINETIC PROFILE AND METABOLISM OF ¹⁴C-ETHOXOZEPAM IN MICE AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION

N.O.Zhukova, M.Ya.Golovenko, V.B.Larionov

The work is dedicated to the study of peculiarities of ¹⁴C-ethoxozepam pharmacokinetics and metabolism in mice after intravenous administration. ¹⁴C-ethoxozepam readily distributes in the organs and tissues, in a high concentrations it is determined in the adipose tissue and penetrates the BBB. There are the high concentrations of the initial compound in organs, while the hydrophilic metabolites are easily excreted from the body. The total biotransformation degree is from 50 to 70 %. The distribution kinetics of ethoxozepam is described by the one-compartment model with low elimination parameters values (for the brain $k_{el} = 0.063 \pm 0.002 \text{ h}^{-1}$, and for the liver $k_{el} = 0.036 \pm 0.001 \text{ h}^{-1}$) and the high mean residence time (MRT for the blood and brain are 17.9 ± 1.4 hours and 16.3 ± 1.2 hours, respectively).

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

ANALYTICAL DIAGNOSTICS OF SULPIRIDE POISONINGS

S.V.Bayurka, S.A.Karpushina

Resolution of the generally accepted in forensic and toxicological analysis isolation methods of drugs has been studied with regard to sulpiride by the methods of O.O.Vasilyeva, Stas-Otto, V.Ph.Kramarenko, which allowed to isolate $8.6 \pm 1.4\%$, $18.3 \pm 1.8\%$, $4.9 \pm 0.7\%$ of the antidepressant researched, respectively. The possibility of using of Thin Layer Chromatography method, colour reactions, UV-spectroscopy to detect of sulpiride isolated from the biological material has been demonstrated. The assay of sulpiride in the extracts was performed by the extraction spectrophotometry in the visible region according to the ionic associate formation reaction with methyl orange, the acidic azodye. The relative error of the quantitative determination did not exceed 1.9%. The results obtained can be used in chemical and toxicological investigations of the biological material for the content of sulpiride.

УДК 615.0;7547.057

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МЕТАБОЛИЗМ ¹⁴C-ЭТОКСОЗЕПАМА В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Н.А.Жукова, Н.Я.Головенко, В.Б.Ларионов

Работа посвящена изучению особенностей фармакокинетики и биотрансформации ¹⁴C-этоксозепама в организме мышей при его внутривенном введении. ¹⁴C-этоксозепам быстро распределяется по внутренним органам и тканям, в значительной степени регистрируется в жировой ткани и проникает через ГЭБ. В органах регистрируется высокое содержание исходного соединения, тогда как гидрофильные метаболиты легче экскретируются из организма. Общая степень биотрансформации составляет от 50 до 70%. Фармакокинетический профиль распределения вещества описывается однокамерной моделью с низкими показателями элиминации (для мозга $k_{el} = 0,063 \pm 0,002 \text{ ч}^{-1}$, для печени $k_{el} = 0,036 \pm 0,001 \text{ ч}^{-1}$) и длительным временем удержания в организме (MRT для крови и мозга составляет $17,9 \pm 1,4 \text{ ч}$ и $16,3 \pm 1,2 \text{ ч}$ соответственно).

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ СУЛЬПИРИДОМ

С.В. Баяюрка, С.А. Карпушина

Изучена разрешающая способность относительно сульпирида общепринятых в судебно-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ методами А.А.Васильевой, Стаса-Отто, В.Ф.Крамаренко, которые позволили выделить, соответственно, $8,6 \pm 1,4\%$, $18,3 \pm 1,8\%$, $4,9 \pm 0,7\%$ исследуемого антидепрессанта. Показана возможность использования метода тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектроскопии для обнаружения сульпирида, выделенного из биологического материала. Количественное содержание препарата в экстрактах устанавливали экстракционно-спектрофотометрическим методом в видимой области по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым. Относительная ошибка количественного определения не превышала 1,9%. Полученные результаты могут быть использованы при химико-токсикологических исследованиях биологического материала на содержание сульпирида.

UDC 615.254.7:616.61-008.64:57.084.1

RESEARCH OF FLAROSUCCIN INFLUENCE ON ELECTROLYTE METABOLISM IN THE EXPERIMENTAL KIDNEY INSUFFICIENCY IN RATS

T.I.Yermolenko, I.A.Zupanets, I.A.Otrishko

The influence of Flarosuccin syrup in comparison with Phytolysin paste on the indexes of electrolyte metabolism in rats (the content of calcium and phosphorus in the blood and their excretion with urine) has been studied. It has been determined that on the model of ethylene glycol kidney insufficiency in rats the medicine in the dose of 2.0 ml/kg promotes increase of the level of calcium in the blood and its excretion with urine and decrease of the phosphorus content in the blood and increase of its day excretion. The higher ability of Flarosuccin compared with the reference medicine Phytolysin has been shown to provide the renewal of electrolyte balance in the organism of rats with the experimental kidney insufficiency. Pharmacological advantages of Flarosuccin syrup on the model of kidney insufficiency in rats creates preconditions for its future application as a pharmacological corrector with the nephroprotective and urolytolitical action. Further studies will be aimed at in-depth research of peculiarities of pharmacodynamics of the medicine investigated and its possible application in different variants of kidney pathology with the elements of stone formations.

UDC 615.322:616-009.24

THE SCREENING INVESTIGATION OF THE ANTICONVULSANT ACTIVITY OF DRY EXTRACTS FROM 8 SPECIES OF PLANTS OF THE FAMILIES OF SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE AND POLEMONIACEAE

V.V.Tsyvunin, S.Yu.Shtrygol, Yu.S.Prokopenko, V.A.Georgiyants

The screening investigation of the anticonvulsant activity of dry extracts from 8 species of plants of the families of Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae and Polemoniaceae on the model of corazol-induced seizures in mice has been carried out. By the research results the aqueous and 50% ethanolic dry extracts of motherwort, the aqueous dry extract of basil and the aqueous dry extract of fumitory in the doses of 100 mg/kg have an expressed anticonvulsant activity (there was significant increase of the latent period, decrease in the number of clonic and tonic attacks per 1 mouse, severity of seizures, the time of the convulsive period and mortality). At the same time the aqueous dry extract of datura and the aqueous dry extract of Jacob's-ladder in similar doses possess expressed proconvulsive properties (in particular, they reduce the latent period, increase the number of attacks per a mouse and % of mice with tonic convulsions). The results obtained confirm the necessity of further study of the above-mentioned dry extracts on the experimental models of seizures with different pathogenesis.

УДК 615.254.7:616.61-008.64:57.084.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС

Т.И.Ермоленко, И.А.Зупанец, И.А.Отришко

Изучено влияние препарата «Фларосукцин» в форме сиропа по сравнению с пастой «Фитолизин» на показатели электролитного обмена у крыс (содержание кальция и фосфора в крови и экскрецию их с мочой). Установлено, что на модели этиленгликолевой почечной недостаточности у крыс исследуемый препарат в дозе 2,0 мл/кг способствует повышению уровня кальция в крови, его выделению с мочой и понижению содержания фосфора в крови, а также повышению его суточной экскреции. Показана более высокая способность средства «Фларосукцин» по сравнению с препаратом сравнения «Фитолизин» способствовать восстановлению электролитного баланса в организме крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. Отмеченные фармакологические преимущества сиропа «Фларосукцин» на модели почечной недостаточности у крыс создают предпосылки для его перспективного использования в качестве фармакологического корректора нефропротекторного и уролитолитического действия. Последующие исследования будут направлены на углубленное изучение особенностей фармакодинамики исследуемого средства на возможности его применения при различных вариантах течения почечной патологии с элементами камнеобразования.

УДК 615.322:616-009.24

СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ 8 ВИДОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВ SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE И POLEMONIACEAE

В.В.Цывунин, С.Ю.Штрыголь, Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгиянц

Проведено скрининговое исследование противосудорожной активности сухих экстрактов из 8 видов растений семейств Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae и Polemoniaceae на модели коразоловых судорог у мышей. По результатам исследования сухие экстракты пустырника водный и 50%-ый спиртовой, сухой экстракт базилика водный и сухой экстракт дымянки Шлейхера водный в дозах 100 мг/кг оказывают выраженную противосудорожную активность (наблюдалось достоверное увеличение латентного периода приступов, уменьшение числа клонико-тонических судорог на 1 мышшь, тяжести пароксизмов, длительности судорожного периода и летальности). В то же время сухой экстракт дурмана водный и сухой экстракт синюхи водный в аналогичных дозах имеют выраженные проконвульсивные свойства (в частности, уменьшают латентный период, увеличивают число приступов на 1 мышшь и % мышшей с тоническими судорогами). Полученные результаты подтверждают целесообразность дальнейшего изучения вышеуказанных сухих экстрактов на экспериментальных моделях судорог с разным патогенезом.

UDC 616-005.4: 615.217.34:547.756

THE INFLUENCE OF SPIROCICLIC OXINDOLIC DERIVATIVE ON CEREBRAL ENERGY METABOLISM IN THE CONDITIONS OF HYPOXIC AND NONHYPOXIC PATHOLOGY

N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol, T.V.Gorbach

This article presents the results of the influence of the spirocyclic oxindolic derivative in the dose of 5 mg/kg on the cerebral energy metabolism of experimental pathology with hypoxic and nonhypoxic genesis. It has been found that a new compound prevents the development of energy deficiency against the background of both model pathologies. The compound 77 increases the level of ATP, reduces accumulation of ADP, normalizes the activity of enzymes of the respiratory chain. Recovery of energy deficiency state when introducing the spirocyclic oxindolic derivative does not depend on genesis of pathology. by its influence on the indices of energy exchange the compound studied exceeds significantly the activity of the reference medicine Mexidole in the dose of 100 mg/kg. The results obtained testify the expediency of further pharmacological study of a new substance with the purpose of developing a new antihypoxic drug with the metabolic action.

UDC 616.-006.55:582.998.2

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF THE EXTRACTS FROM BURDOCK ON THE MODEL OF THE ULTRAVIOLET ERYTHEMA IN GUINEA PIGS

N.E.Karakovska, K.G.Shchokina, S.M.Drogovoz

It is known that the complexity of the prostate benign hyperplasia etiopathogenesis (PBHE) results in the fact that the efficiency of its therapy is often complicated with the side effects and has a number of contraindications. In connection with this it is very important to search and create the new safe prostate protectors, which are capable to influence at the same time on the different pathogenetic chains of PBHE. One of the sings of the PBHE is the excessive proliferation of the prostate tissues. That is why for the medicines used in the PBHE therapy the presence of the antiproliferative activity is very actual. This work shows the results of the experimental study of the effect of thick extracts from common burdock root and leaves on the course of UV-erythema in guinea pigs. It has been found that by its antiproliferative and antipyretic action the extract from burdock root is considerably superior to the reference medicine prostapol. The advantage of the burdock root extract can be explained by the presence of phytosterol in the structure of the root of this medicinal plant.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

ВЛИЯНИЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ И НЕГИПОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь, Т.В.Горбач

Приведены результаты влияния спироциклического производного оксиндола в дозе 5 мг/кг на церебральный энергетический обмен в условиях экспериментальной патологии гипоксического и негипоксического генеза. Установлено, что новое соединение предотвращает развитие энергодефицита на фоне двух модельных патологий. Соединение 77 увеличивает уровень АТФ, уменьшает накопление АДФ, нормализует активность ферментов дыхательной цепи. Восстановление энергодефицита при введении спироциклического производного оксиндола не зависит от генеза патологии. Изучаемое соединение по влиянию на показатели энергетического обмена достоверно превышает активность препарата сравнения мексидола в дозе 100 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего фармакологического изучения новой субстанции с целью разработки нового антигипоксического препарата метаболического действия.

УДК 616.-006.55:582.998.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ ЛОПУХА НА МОДЕЛИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ЭРИТЕМЫ У МОРСКИХ СВИНОК

Н.Е.Караковская, Е.Г.Щекина, С.М.Дроговоз

Известно, что сложность этиопатогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приводит к тому, что эффективность ее терапии часто осложняется побочными эффектами и имеет ряд противопоказаний. В связи с этим является важным и актуальным поиск и создание новых безопасных простатопротекторов, способных одновременно влиять на разные патогенетические звенья ДГПЖ. Одним из признаков ДГПЖ является чрезмерная пролиферация тканей предстательной железы. Поэтому для препаратов, которые используются в составе терапии ДГПЖ, очень важно наличие антипролиферативной активности. В работе приведены результаты экспериментального изучения влияния густых экстрактов корня и листьев лопуха большого на протекание УФ-эритемы у морских свинок. Определено, что по выраженности антиэкссудативного, антипролиферативного и жаропонижающего действия экстракт корня лопуха достоверно превосходит, а экстракт листьев лопуха не уступает действию референс-препарата простапола. Преимущество экстракта корня лопуха можно, вероятно, пояснить наличием фитостерина в составе корня этого лекарственного растения.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

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

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

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

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

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

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

4.4. Висновки.

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

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

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 13; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

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

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

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

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

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

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

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

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

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

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

10.8. На кожен роботу у списку літератури повинна бути зроблена 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.”.

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

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

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

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

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

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

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

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

12. Автори статей, поданих до редакції для публікації в журналі, своїми особистими підписами на примірниках рукописів статей засвідчують:

- згоду на ведення редакцією обліку необхідних для обробки статей особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, посада та місце роботи, адреса для листування, робочий телефон, електронна пошта) з метою забезпечення відносин у сфері права інтелектуальної власності, в тому числі авторського права;
- дозвіл на публікацію особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, місце роботи, робочий телефон, електронна пошта) в журналі разом зі статтею;
- згоду на оприлюднення повної електронної версії статті (або рефератів статті) на сайтах Національного фармацевтичного університету, Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського та інших порталах наукової періодики з обов'язковим зазначенням та збереженням особистих немайнових авторських прав.

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

14. 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.

15. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

16. 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.

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

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ПРИКЛАДНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПУВАННЯ Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар, А.С.Попович, В.В.Ніколаєва	4-10
БЕЗПЕКА МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ Т.Д.Бахтеєва.....	11-16
МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ І КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ КОНТРАКТНО-ДОСЛІДНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ З НАДАННЯ ЛОГІСТИЧНИХ ПОСЛУГ У СФЕРІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ О.В. Посилкіна, І.А.Зупанець, А.Г. Хромих, В.В.Ніколаєва.....	17-24
НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ СВІТОВОГО ДОСВІДУ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ З ЕЛЕКТРОННОЇ РЕЦЕПТУРИ А.С.Немченко, Л.В.Терещенко, Н.В.Тетерич.....	25-30

ФАРМАКОКІНЕТИКА

ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА МЕТАБОЛІЗМ ¹⁴ C-ЕТОКСОЗЕПАМУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ Н.О.Жукова, М.Я.Головенко, В.Б.Ларіонов	32-38
АНАЛІТИЧНА ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ СУЛЬПІРИДОМ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина	39-42

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ Т.І.Єрмоленко, І.А.Зупанець, І.А.Отрішко	44-46
СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ 8 ВИДІВ РОСЛИН РОДИН SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE ТА POLEMONIACEAE В.В.Цивунін, С.Ю.Штриголь, Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгіянець.....	47-50
ВПЛИВ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІДОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В УМОВАХ ГІПОКСИЧНОЇ ТА НЕГІПОКСИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь, Т.В.Горбач	51-54
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОЇ ЕРИТЕМИ У МОРСЬКИХ СВИНОК Н.Є.Караковська, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз.....	55-58

РЕФЕРАТИ	59-64
----------------	-------

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ

В ЖУРНАЛІ «КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ»	65-66
-------------------------------------	-------

CONTENTS

THE APPLIED VALUE OF GENOTYPING Yu.S.Rudyk, S.M.Pyvovar, A.S.Popovich, V.V.Nikolaeva	4-10
THE SAFETY OF METABOLIC PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS HAVING ARTERIAL HYPERTENSION WITH INSULIN RESISTANCE T.D.Bakhteeva.....	11-16
METHODICAL BASIS OF ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND COMPETITIVENESS OF CONTRACT AND RESEARCH ORGANIZATIONS ON PROVIDING LOGISTIC SERVICES IN THE SPHERE OF CLINICAL RESEARCH O.V.Posylkina, I.A.Zupanets, A.G.Khromykh, V.V.Nikolaeva.....	17-24
SCIENTIFIC GENERALIZATION OF THE WORLD EXPERIENCE OF INTRODUCTION OF THE NEWEST TECHNOLOGIES IN ELECTRONIC COMPOUNDING A.S.Nemchenko, L.V.Tereshchenko, N.V.Tetrych.....	25-30
THE PHARMACOKINETIC PROFILE AND METABOLISM OF ¹⁴ C-ETHOXOZEPAM IN MICE AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION N.O.Zhukova, M.Ya.Golovenko, V.B.Larionov	32-38
ANALYTICAL DIAGNOSTICS OF SULPIRIDE POISONINGS S.V.Bayurka, S.A.Karpushina.....	39-42
RESEARCH OF FLAROSUCCIN INFLUENCE ON ELECTROLYTE METABOLISM IN THE EXPERIMENTAL KIDNEY INSUFFICIENCY IN RATS T.I.Yermolenko, I.A.Zupanets, I.A.Otrishko.....	44-46
THE SCREENING INVESTIGATION OF THE ANTICONVULSANT ACTIVITY OF DRY EXTRACTS FROM 8 SPECIES OF PLANTS OF THE FAMILIES OF SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE AND POLEMONIACEAE V.V.Tsyvunin, S.Yu.Shtrygol, Yu.S.Prokopenko, V.A.Georgiyants.....	47-50
THE INFLUENCE OF SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATIVE ON CEREBRAL ENERGY METABOLISM IN THE CONDITIONS OF HYPOXIC AND NONHYPOXIC PATHOLOGY N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol, T.V.Gorbach	51-54
THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF THE EXTRACTS FROM BURDOCK ON THE MODEL OF THE ULTRAVIOLET ERYTHEMA IN GUINEA PIGS N.E.Karakovska, K.G.Shchokina, S.M.Drogovoz.....	55-58

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ Ю.С.Рудык, С.Н.Пивовар, А.С.Попович, В.В.Николаева.....	4-10
БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ Т.Д.Бахтеева.....	11-16
МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ КОНТРАКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ ЛОГИСТИЧЕСКИХ УСЛУГ В СФЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ О.В.Посылкина, И.А.Зупанец, А.Г.Хромых, В.В.Николаева.....	17-24
НАУЧНОЕ ОБОБЩЕНИЕ МИРОВОГО ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ НОВЕЙШИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ РЕЦЕПТУРЕ А.С.Немченко, Л.В.Терещенко, Н.В.Тетерич.....	25-30
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МЕТАБОЛИЗМ ¹⁴ C-ЭТОКСОЗЕПАМА В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ Н.А.Жукова, Н.Я.Головенко, В.Б.Ларионов	32-38
АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ СУЛЬПИРИДОМ С.В. Баяурка, С.А. Карпушина.....	39-42
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС Т.И.Ермоленко, И.А.Зупанец, И.А.Отришко	44-46
СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ 8 ВИДОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВ SOLANACEAE, PAPAVERACEAE, LAMIACEAE И POLEMONIACEAE В.В.Цывунин, С.Ю.Штрыголь, Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгиянц.....	47-50
ВЛИЯНИЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ И НЕГИПОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь, Т.В.Горбач.....	51-54
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ ЛОПУХА НА МОДЕЛИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ЭРИТЕМЫ У МОРСКИХ СВИНОК Н.Е.Караковская, Е.Г.Щекина, С.М.Дроговоз.....	55-58

Літературний редактор А.Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білінська
Перекладач О.Ю.Гурко

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №13192-2076ПР від 14.09.2007 р.

Підписано до друку 07.11.2012 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 150 прим.