

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦИЯ

2013 – ТОМ 17, №2

Редакційна колегія:

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.Зборовський (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, О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гриздуб, 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 представлена низка статей фармакоеконічного напрямку, а саме оцінки антикоагулянтної терапії інфаркту міокарда без зубця Q в Україні, аналізу фармакотерапії онкологічних хворих абдомінального профілю в Україні, оцінки економічної доступності контрацептивних лікарських засобів. Вивчені підходи до лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з цукровим діабетом, результати дослідження змін антропометричних показників у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю. Надана оглядова стаття щодо хронобіологічних особливостей перебігу запального процесу у хворих на ревматоїдний артрит. 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 №9 від 29.04.2013 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)

Фармакоекономіка



УДК 615.1: 615.22

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ОЦІНКИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЗУБЦЯ Q В УКРАЇНІ

А.А.Котвіцька, О.І.Красуля

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоекономічна оцінка; антикоагулянти; інфаркт міокарда; локальний формуляр

RESULTS OF THE PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF ANTICOAGULATION THERAPY OF MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT Q WAVE IN UKRAINE

A.A.Kotvitska, O.I.Krasulya

National University of Pharmacy

Key words: pharmacoeconomic evaluation; anticoagulants; myocardial infarction; local formulary

The results of the analysis of the legal framework concerning the approach to the treatment of myocardial infarction in Ukraine are given, in particular medicines with the anticoagulant effect for the treatment of this disease have been determined. The analysis of registration and the domestic wholesale market in terms of anticoagulant medicines for treatment of myocardial infarction have been conducted, the results of evaluation of standard treatment regimens of myocardial infarction without wave Q, which include such drugs as dalteparin, enoxaparin and nadroparin are given in the article. The authors have performed a comparative pharmacoeconomic analysis of these regimens using basic methods, namely "cost minimization analysis" and "cost – effectiveness analysis". As a result, the expedience of using nadroparin among the regimens analyzed from the perspective of minimizing cost, as well as from the cost-effectiveness index has been found. Recommendations concerning inclusion of anticoagulant medicines into the local formulary of cardiological hospitals have been grounded.

Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті в Україні та світі. Однією з найбільш розповсюджених та соціально-значущих хвороб серед даної групи захворювань є інфаркт міокарда (ІМ) – гостре захворювання, зумовлене виникненням вогнища ішемічного некрозу в серцевому м'язі у зв'язку з абсолютною або відносною недостатністю коронарного кровотоку [3].

Велике соціальне значення проблеми ІМ полягає у зростанні захворюваності, ураженості населення найбільш активного віку – від 45 до 60 років, а також у ранній інвалідизації хворих. У чоловіків ІМ спостерігається частіше, ніж у жінок, особливо у молодих вікових групах, у осіб від 40 до 50 років таке співвідношення складає 5:1. У більш пізні вікові періоди така різниця зменшується. Однак необхідно зазначити, що останніми ро-

ками збільшилася кількість захворюваності на ІМ в осіб молодого віку (чоловіки віком до 40 років) [1].

Названі тенденції визначають суттєве економічне навантаження на державний та регіональний бюджети, зменшення якого, на нашу думку, можливе при застосуванні фармако-економічних принципів у процесі підбору оптимального режиму фармакотерапії. Тому метою проведеного дослідження стала фармако-економічна оцінка стандартних схем антикоагулянтної терапії ІМ без зубця Q, яка включала аналіз переліку препаратів, представлених на оптовому ринку України.

Матеріали та методи

У дослідженні були використані чинні стандартні схеми лікування ІМ без зубця Q, дані реєстрації ЛЗ, дані бази «Моріон» щодо оптових пропозицій ди-

стриб'юторів за ЛП антикоагулянтної дії. Методами дослідження були основні методи фармако-економічного аналізу, а саме метод «мінімізації витрат» та «витрати – ефективність». Також були використані графічний, аналітичний та логічний методи.

Результати та їх обговорення

Аналіз чинної нормативної бази щодо лікування ІМ виявив, що відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST (Наказ МОЗ від 03.07.2006 р. №436) до обов'язкового переліку ЛЗ медичної допомоги даній категорії хворих включені антикоагулянти – нефракціонований гепарин (НФГ) та низькомолекулярні гепарини (НМГ). За результатами аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку станом на 01.02.2013 р. встановлено, що низькомолекулярні гепарини представлені трьо-

Таблиця 1

Стандартні схеми антикоагулянтної терапії інфаркту міокарда без елевації ST

Схема лікування та дозування препаратів		Примітки
Гепарин	12 000 – 12 500 МО 2 рази на добу, 5 – 6 днів	
Далтепарин	5 000 – 7 500 МО 2 рази на добу, 6 днів	Можливо у комплексі з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75-325 мг на добу
Еноксапарин	7 500 МО 2 рази на добу, 2-8 днів	
Надропарин кальцію	0,6 мл 2 рази на добу, 6 днів	

ма ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами: *далтепарин натрію, еноксапарин та надропарин кальцію*.

Стандартні схеми антикоагулянтної терапії з використанням НФГ та НМГ для лікування ІМ без елевації ST за даними Державного формуляра ЛЗ (випуск IV) наведено у табл. 1.

В Україні в практичній медицині традиційно використовується НФГ, тому, на нашу думку, необхідно зазначити основні переваги НМГ перед НФГ.

До основних переваг НМГ факхівці відносять наступні:

- передбачуваність антитромботичного ефекту, оскільки відсутня властивість зв'язування з білками плазми крові і мембранами ендотеліоцитів (терапія НМГ не потребує ретельного індивідуального лабораторного контролю);
- наявність високої біодоступності (до 90% після глибокої підшкірної ін'єкції), що дозволяє призначити їх під-

шкірно не тільки з профілактичною, але й з лікувальною метою;

- наявність подовженої антитромботичної активності порівняно з НФГ з можливістю призначення 1-2 рази на добу;
- можливість підшкірного призначення, виходячи з дози, яка залежить від маси тіла пацієнта (при цьому не вимагається лабораторний контроль, як при призначенні НФГ) [2, 4].

Для порівняння існуючих схем терапії захворювання за вартісним показником було використано метод фармакоеконічного аналізу «мінімізація витрат» [5]. У проведеному дослідженні були розраховані прямі витрати на лікування ІМ без елевації зубця Q. Роздрібна ціна ЛЗ була розрахована з урахуванням 10% торгової націнки. Дані для розрахунків та отримані результати вартості лікування ІМ без елевації зубця Q за методом «мінімізація витрат» представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Аналіз вартості антикоагулянтної терапії хворих із гострим коронарним синдромом без елевації ST з урахуванням лікарських форм

Торгова назва	Виробник/країна	ЛФ	Роздрібна вартість, грн		
			1 уп.	добової дози	курсу лікування
НЕФРАКЦІОНОВАНИЙ СТАНДАРТНИЙ ГЕПАРИН					
<i>Гепарин:</i>					
ГЕПАРИН	ЗАТ «Біолек»; ТОВ «ФАРМА ЛАЙФ»; ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	5000МО/5 мл, № 5	220,00	132,00	792,00
НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ФРАКЦІОНОВАНИ ГЕПАРИНИ					
<i>Далтепарин:</i>					
ФРАГМІН®	Фармація Н.В./С.А./Пфайзер Бельгія Н.В./Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ і Ко КГ, Бельгія/Бельгія/Німеччина	5000 МО (анти-Ха)/0,2 мл, №10	527,12	210,8	1264,8
<i>Еноксапарин:</i>					
ФЛЕНОКС	ВАТ «Фармак», м. Київ, Україна	10000 анти-Ха МО/мл (6000 анти-Ха МО), №10	638,00	127,6	765,6
<i>Надропарин кальцію:</i>					
ФРАКСИПАРИН®	ГлаксВеллком Продакшн, Франція	9500 МО анти-Ха/мл (2850 МО анти-Ха), №10	307,71	122,8	736,8

Таблиця 3

Кількісні показники кінцевих точок рандомізованих клінічних досліджень у терапії інфаркту міокарда без елевації ST

Показник	FRIC (далтепарин)	ESSENCE (еноксапарин)	FRAXIS (надропарин/ гепарин)
Кінцева точка, %:			
Смерть	2,4	3,3	3,0
ІМ	5,3	3,7	1,7
Поворотна стенокардія	13,6	16,8	17,6
Загалом:	21,3	23,8	22,3 / 22,2
Ефективність застосування	78,7	76,2	77,7 / 77,8

Таким чином, можна зробити висновок, що серед ЛЗ, рекомендованих для лікування ІМ без елевації зубця Q чинними Протоколами надання медичної допомоги, найбільш оптимальним з позиції мінімізації витрат є застосування *надропарину кальцію*, який представлений на вітчизняному ринку препаратом «*Фраксипарин*» («Глаксо-Велком Продакшн», Франція) і витрати на який на 10% менші за витрати при застосуванні стандартного *гепарину*. У порівнянні з НМГ витрати на курс лікування *надропарином кальцію* склали 96% та майже 60% від вартості *еноксапарином* та *далтепарином* відповідно.

Наступним етапом дослідження стало здійснення аналізу схем лікування, що досліджуються з урахуванням показників ефективності препаратів. Основними критеріями ефективності терапії ІМ нами обрані на-

ступні: смерть (летальний результат), частота виникнення ІМ або поворотна (рефрактерна) стенокардія. З метою визначення показників ефективності були опрацьовані літературні джерела щодо результатів міжнародних досліджень ефективності та безпеки антикоагулянтів [6-9].

Дані щодо кінцевої точки клінічних досліджень з подальшим визначенням показників ефективності схем антикоагулянтної терапії отримані у результаті вивчення закордонних спеціалізованих джерел представлені у табл. 3.

Наступним етапом дослідження стало проведення розрахунку обсягів витрат за різними схемами терапії, що дозволяє знизити ризик виникнення кінцевих точок (смерть, ІМ, поворотна стенокардія) на 1% протягом повного курсу лікування [2, 5]. Для цього нами було розраховано коефіцієнт, який

показує обсяг витрат, необхідних для досягнення одиниці ефективності CER (табл. 4).

Отримані результати дозволяють сформулювати наступні висновки:

- порівняння показників «витрати/ефективність» (CER) стандартних підходів до лікування свідчить, що найменшою вартістю додаткової одиниці ефективності характеризується застосування надропарину кальцію (944,6 грн);
- враховуючи незначні відмінності у значенні показників ефективності режимів, що аналізуються, зберігаються загальні тенденції стосовно доцільності використання препаратів надропарину кальцію (Фраксипарину), додаткові витрати на який будуть найменшими порівняно із застосуванням гепарину та інших НМГ (далтепарину та еноксапарину) на 7%, 40% та 6% відповідно.

З метою фармакоекономічного обґрунтування препарату вибору антикоагулянтної терапії ІМ без елевації ST нами було проведено розрахунок коефіцієнту додаткових витрат при порівнянні двох стандартних схем, а саме стандартного гепарину, який є золотим стандартом терапії, та надропарину кальцію, який є препаратом вибору у терапії ІМ без елевації ST за результатами проведеного нами аналізу методами «мінімізація витрат» та «витрати – ефективність».

Порівняння вказаних препаратів можливе, враховуючи те, що вони є співставними за критеріями аналізу та разом вивчалися у спільному рандомізованому дослідженні (FRAXIS). Показник додаткових витрат при переході до більш ефективної схеми – стандартного гепарину у порівнянні із надропарином ICER_{гепарин/надропарин} розраховувався як відношення різниці вартості лікування до різни-

Таблиця 4

Узагальнені результати розрахунків показника CER (витрати/ефективність) для схем лікування інфаркту міокарда без елевації ST

ЛП	Показник CER, грн
Гепарин	$CER_{\text{гепарин}} = 792 / 0,78 = 1015,4$ грн
Далтепарин	$CER_{\text{далтепарин}} = 1264,8 / 0,79 = 1601,01$ грн
Еноксапарин	$CER_{\text{еноксапарин}} = 765,6 / 0,76 = 1007,37$ грн
Надропарин кальцію	$CER_{\text{надропарин Ca}} = 736,8 / 0,78 = 944,6$ грн

ці значень ефективності режимів, що аналізуються, та склав 56 000, тобто у випадку лікування гепарином для підвищення ефективності терапії на 1% у порівнянні з терапією надропарином необхідно додатково залучити 56 000 грн.

ВИСНОВКИ

1. Діючі протоколи надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST в якості стандартних схем антикоагулянтної терапії визначають застосування НФГ та НМГ.

2. Аналіз вітчизняного оптового фармацевтичного ринку антикоагулянтних засобів дозволив визначити, що НМГ представлені трьома ЛЗ – даль-

тепарином, еноксапарином та надропарином.

3. Фармакоекономічна оцінка застосування НФГ та НМГ методом «мінімізація витрат» свідчить, що найбільш доцільним є застосування *надропарину* (*Фраксипарин*, «ГлаксоВеллком Продакшн»), витрати на курс лікування якого склали 736 грн, що на 10% менше за витрати при застосуванні стандартного *гепарину* та на 96% і 60% менше від вартості курсу лікування *еноксапарином* та *дальтепарином* відповідно.

4. Порівняння показників «витрати/ефективність» (CER) свідчить, що найменшою вартістю додаткової одиниці ефективності також характеризуєть-

ся застосування надропарину кальцію (944,6 грн), додаткові витрати на який будуть меншими порівняно із застосуванням гепарину та іншими НМГ (дальтепарину та еноксапарину) на 7%, 40% та 6% відповідно.

Таким чином, отримані результати фармакоекономічної оцінки антикоагулянтної терапії свідчать, що для терапії ІМ без елевації ST найбільш доцільним з позиції мінімізації витрат та за результатами аналізу «витрати – ефективність» є рекомендація до включення у локальний формуляр препарату надропарину кальцію, а саме Фраксипарину, 9500 МО анти-Ха/мл (2850 МО анти-Ха), №10, «ГлаксоВеллком Продакшн» (Франція).

ЛІТЕРАТУРА

1. Інфаркт міокарда. Причини. Симптоми. Лікування. [Електронний ресурс] / С.Л.Тихоненко. – Режим доступу: <http://www.eurolab.ua/encyclopediua/therapy-ua/41880/>
2. Немченко А.С., Подгайная М.В. // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – №3-4 (269-270). – С. 7-8.
3. Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST [Електронний ресурс] / О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк та ін. – Режим доступу: <http://www.strazhesko.org.ua/advice.php>
4. Шумаков В.О. // *Практична ангіол.* – 2008. – №2 (13). – С. 24-28.
5. Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Герасимова О.А. *Фармакоэкономика: учеб. пособие* / Под ред. Л.В.Яковлевой. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 119 с.
6. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease* // *Lancet*. – 2006. – №347. – P. 561-568.
7. *Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin*. [Електронний ресурс] / Sanjay Kaul, Prediman K. Shah. – Режим доступу: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1126499>.
8. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – №332. – P. 1330-1335.
9. Weitz J.I. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – №337. – P. 688-698.

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ОЦІНКИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЗУБЦЯ Q В УКРАЇНІ

А.А.Котвіцька, О.І.Красуля

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоекономічна оцінка; антикоагулянти; інфаркт міокарда; локальний формуляр

Наведені результати аналізу нормативно-правової бази щодо підходів до лікування інфаркту міокарда в Україні, зокрема визначені ЛПЗ антикоагулянтної дії для лікування даного захворювання. Проведено аналіз реєстрації та вітчизняного оптового ринку у розрізі антикоагулянтних засобів для лікування інфаркту міокарда; представлені результати оцінки стандартних схем лікування інфаркту міокарда без зубця Q, які включають препарати дальтепарину, еноксапарину та надропарину. Авторами також здійснено порівняльний фармакоекономічний аналіз вказаних схем з використанням основних методів, а саме «мінімізації витрат» та «витрати – ефективність». У результаті встановлено доцільність використання надропарину серед схем, що аналізувалися, з позиції мінімізації витрат та з урахуванням показника витрати – ефективність. Обґрунтовані рекомендації стосовно включення препаратів антикоагулянтної дії до локального формуляру ЛПЗ кардіологічного профілю.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q В УКРАИНЕ**А.А.Котвицкая, О.И.Красуля****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: фармакоэкономическая оценка; антикоагулянты; инфаркт миокарда; локальный формуляр*

Приведены результаты анализа нормативно-правовой базы относительно подходов к лечению инфаркта миокарда в Украине, в частности определены ЛП антикоагулянтного действия для лечения данного заболевания. Проведен анализ регистрации и отечественного оптового рынка в разрезе антикоагулянтных средств для лечения инфаркта миокарда, представлены результаты оценки стандартных схем лечения инфаркта миокарда без зубца Q, включающие препараты дальтепарин, эноксапарин и надропарин. Авторами осуществлен сравнительный фармакоэкономический анализ указанных схем с использованием основных методов, а именно «минимизации затрат» и «затраты – эффективность». В результате установлено целесообразность использования надропарина среди анализируемых схем с позиции минимизации затрат, а также с учетом показателя затраты – эффективность. Обоснованы рекомендации относительно включения препаратов антикоагулянтного действия в локальный формуляр ЛПУ кардиологического профиля.

Адреса для листування: 61118, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-81.
E-mail: socpharm@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.03.2013 р.

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

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **доксидиклін** (Антибактеріальний засіб для системного застосування. Код АТС J01A A02)

Хворій Д. (18 років) з діагнозом: назофаринготрахеїт було призначено препарат, який містить доксидиклін (перорально по 100 мг 2 рази на добу). Через чотири дні після початку прийому препарату, який містить доксидиклін, у хворої з'явилися слабкість, нудота, біль в епігастрії, дисбактеріоз. Одночасно хвора приймала копацил, трайфед. Препарат, який містить доксидиклін, було відмінено, реакцію купірували за допомогою препарату «Хілак форте». Після проведеної терапії зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Львівського регіонального відділення ДП «Державний експертний центр» МОЗ України.

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП «Державний експертний центр» МОЗ України за адресою: 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40, тел./факс (044) 498-43-58, email: vigilance@pharma-center.kiev.ua.

УДК 615.03: 616.006

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ АБДОМІНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ В УКРАЇНІ

А.С.Немченко, С.О.Жаркова, М.В.Подгайна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакотерапія; рак шлунка; рак прямої кишки; ABC-аналіз; VEN-аналіз; частотний аналіз

RESULTS OF THE COMPLEX CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF ONCOLOGICAL PATIENTS WITH ABDOMINAL PROFILE IN UKRAINE

A.S.Nemchenko, S.O.Zharkova, M.V.Podgayna

National University of Pharmacy

Key words: drug therapy; gastric cancer; colorectal cancer; ABC-analysis; VEN-analysis; frequency analysis

The article presents the research results in improving the pharmaceutical support of the cancer patients with abdominal profile, namely patients with gastric cancer and colorectal cancer. The relevance of the study has been confirmed by the data of analysis of the epidemiological situation in Ukraine concerning morbidity and mortality of the pathologies analyzed. Thus, gastric and colorectal cancer are the main causes of death in the female and male population from cancer. The research has been conducted by integrated clinical and economic analysis of actual doctor's prescriptions for patients with gastric and colorectal cancer. The materials under study were case histories of patients with the pathologies tested. The results of the ABC-, VEN- and frequency analysis of the medicines prescribed to patients with the given pathologies are given, and the proportion of expenses on pathogenetic and symptomatic treatment of patients with gastric cancer and colorectal cancer in Ukraine has been calculated.

Вивчення онкоепідеміологічної ситуації в Україні показало, що рівень захворюваності населення у 2011 р. порівняно з 2009 р. зріс на 4,8%, стандартизовані за віком показники достовірно зросли на 3,5%. Рівень смертності в цілому по Україні у стандартизованих показниках дещо зменшився, хоча в абсолютних показниках зріс.

У структурі смертності чоловічого населення перші п'ять рангових місць посідають злоякісні новоутворення (ЗН) легенів, шлунка, передміхурової залози, колоректальний рак (55,0%); у жінок – ЗН молочної залози, шлунка, яєчника і колоректальний рак (51,4%). Відповідно до офіційних джерел (Національного канцер-реєстра, НКР) рівень своєчасного виявлення пухлин візуальних локалізацій, зокрема прямої кишки, які в ряді областей активно виявляються лише у 15-35% хворих – у

Херсонській, Чернівецькій, Полтавській, Івано-Франківській, м. Севастополь та ін., досить низький, що свідчить зокрема про недостатню ефективність роботи оглядових жіночих і чоловічих кабінетів.

Якісним показником медико-фармацевтичної допомоги онкологічним хворим є рівень охоплення даного контингенту хворих спеціальним лікуванням. За даними НКР у 2011 р. спеціальне лікування отримали 68,7% первинних хворих, від 61,6% у Дніпропетровській області до 78,4% – в Одеській. Найменший показник охоплення спеціальним лікуванням було зареєстровано серед хворих на ЗН підшлункової залози (25,8%), легенів (42,1%), стравоходу (50,8%), а також шлунка (46,0%). Таким чином, в Україні в залежності від локалізації злоякісного процесу спеціальне лікування не отримують 30-60% усіх хворих

на рак, що, безумовно, впливає на рівень летальності та виживання хворих.

За умов, що склалися, актуальними є наукові дослідження з удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих, зокрема абдомінального профілю, а саме хворих на рак шлунка (РШ) та рак прямої кишки (РПК).

Метою проведеного дослідження був комплексний клініко-економічний аналіз фактичних лікарських призначень хворим на РШ та РПК в Україні, а також розробка рекомендацій щодо вдосконалення процесу фармацевтичного забезпечення хворих на вказані патології.

Матеріали та методи

В ході дослідження було проаналізовано 449 історій хвороб пацієнтів з діагнозом РШ (370 історій хвороб) та РПК (79 історій хвороб), які проходили курс патогенетичної терапії у спеціалізованих лікувальних закладах базових областей (Донецької, Харківської та Івано-Франківської) протягом 2006-2011 рр.

Вказані області були обрані для аналізу з огляду на те, що структура захворюваності чоловічого та жіночого населення в регіонах відображає структуру захворюваності на РШ та РПК в Україні [4, 5]. Досліджувана вибірка за вказаними ознаками є репрезентативною.

Методами дослідження були статистичний і графічний методи, а також методи клініко-економічного аналізу – ABC-, VEN- та метод частотного аналізу.

Результати та їх обговорення

Економічна оцінка використання ЛЗ включала ABC-аналіз, який полягає у ранжуванні призначень препаратів за рівнем витрат. Застосування ABC-аналізу дало змогу наочно розподілити витрати та визначити препарати, використання яких є найбільш витратним – група А (80% від сукупних витрат), середньовитратним – група В (15%) та низьковитратним – група С (5%) [1].

За результатами ABC-аналізу лікарських призначень хворим на РШ та РПК до групи А увійшли препарати за 20-ма та 6-ма INN відповідно. Аналіз сукупності ЛП, які склали групу А за АТС-класифікацією, показав, що у призначеннях хворим на РШ 25% ЛЗ відповідають патогенетичній терапії (антибластомні засоби), а саме 5 ЛЗ за INN, частка витрат на ці препарати склала 15,8% від загальних витрат на фармакотерапію РШ [2, 3].

У призначеннях хворим на РПК понад 65% препаратів (4 ЛЗ за INN) відносяться до групи антибластомних ЛЗ, 35% (по 1 ЛЗ за INN) – до групи засобів, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії (кальцію фолінат) та протиблювотних препаратів, що усувають нудоту (ондансетрон).

Групу В призначень хворим на РШ сформували 21 ЛЗ за INN, з яких менше 10% (2 ЛЗ за INN)

були патогенетичної дії. До групи В фармакотерапії РПК увійшли 7 ЛЗ за INN відповідно, в тому числі по 29% ЛП (по 2 ЛЗ за INN) – антибластомні засоби та кровозамінники, перфузійні препарати (натрію хлорид, гідроксид етиламін), а також по 14% (1 ЛЗ за INN) ЛЗ трьох фармакотерапевтичних груп – протиблювотні препарати, що усувають нудоту (тропісетрон), засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів (есенціале) та антибактерійні засоби для системного застосування (цефтріаксон).

Групу С фармакотерапії РШ за часткою витрат сформували 80 ЛЗ за INN, з яких 5 – антибластомні ЛЗ (6%). Частота призначень антибластомних засобів у даній групі коливалася в межах 0,3-2,3%, що свідчить про спорадичний характер призначень, викликаний індивідуальними особливостями пацієнтів, та дозволяє не розглядати дану сукупність як системний процес. Групу С лікарських призначень хворим на РПК сформували 18 ЛЗ за INN, 100% групи С склали препарати симптоматичної терапії.

Відповідно до результатів ABC-аналізу встановлено, що найбільш витратним у фармакотерапії РШ є використання препаратів кальцію фоліату (Лейковорин-ТЕВА, «TEVA» – засіб, що застосовується для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії), надропарину кальцію (Фраксипарин, «GSK» – препарат антитромботичної дії) та альбуміну – плазмозамінника. Витрати на вказані засоби склали 20,4%, 8% та 6,8% від загальної вартості фармакотерапії РШ відповідно. Найбільші витрати у фармакотерапії РПК відповідають препаратам флуороурацилу (Фторурацил-Дарниця, ФФ «Дарниця»; Фторолік, ВАР «Біолек») та кальцію фоліату (Лейковорин-ТЕВА, «TEVA») складають відповідно 36,9% та 15,9%, на третьому місці за витрата-

ми знаходиться препарат етопозиду (Етопозид ЕБЕВЕ, «ЕБЕ-ВЕ») – антибластомний засіб, витрати на який склали 9,8%.

За результатами VEN-аналізу встановлено, що у структурі лікарських призначень хворим на РШ незначну перевагу мали препарати категорії Е (важливі), яким відповідало 51,7% від усіх призначень ЛЗ. Індекс N було присвоєно лише одному ЛЗ, що складає 0,01% вибірки.

Серед загальної сукупності ЛП, які були призначені для лікування пацієнток з діагнозом РПК, життєвонеобхідні ЛП та препарати з індексом V склали майже 55% вибірки (17 ЛП за INN), важливі ЛП (індекс E) – 45% (14 ЛП за INN), а другорядні ЛП (індекс N) не призначалися пацієнтам з діагнозом РПК, що є позитивним явищем. Можна зробити висновок, що призначення лікарів хворим на РШ та РПК складають життєвонеобхідні та важливі ЛЗ, які забезпечують високу ефективність терапії.

Проведений частотний аналіз лікарських призначень хворим на РШ дозволив встановити, що найбільшу частоту призначень мали препарати групи V05 – кровозамінники та перфузійні розчини (реосорбілакт (391 призначення), розчини глюкози (375 призначень) та натрію хлориду (370 призначень)). На четвертому місці за частотою призначень у фармакотерапії хворих на РШ знаходяться препарати кальцію фоліату – 302 призначення, або 4,5%. Сукупна частка призначень патогенетичної терапії хворим на РШ склала 7,8%, а частка витрат на патогенетичну терапію – менше 20%. Тобто, частка витрат на симптоматичну терапію хворих на РШ у дослідженні складає понад 80%, що є негативним явищем та потребує додаткового аналізу.

Найвищою частотою призначень патогенетичної терапії хворим на РПК характеризуються середньовитратний протипух-

Таблиця

Питома вага вартості споживання лікарських засобів при лікуванні раку шлунка та раку прямої кишки за результатами ABC/VEN-аналізу, %

Індекс		V	E	N
A	РШ	41,00	38,04	-
	РПК	13,80	6,90	-
B	РШ	8,54	7,25	-
	РПК	13,80	10,30	-
C	РШ	2,02	3,14	0,01
	РПК	27,60	27,6	-

линий препарат «Флуороурацил» – 36,9% від загальної кількості призначень та засіб усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії кальцію фолінат – 15,9% призначень. Третє та четверте місце за частотою призначень відповідно займають антибластомні препарати етопозиду (частка призначень – 9,8%) та доксорубіцину (7,0%). Таким чином, найбільшу частоту призначень хворим на РПК мали препарати патогенетичної терапії. Загальна частка витрат на антибластомні засоби у фармакотерапії РПК склала понад 66%, що відповідає протоколам лікування.

Зведені результати комплексного ABC- та VEN-аналізу споживання ЛЗ хворими на РШ і РПК наведені у таблиці.

Встановлено, що впродовж досліджуваного періоду спостерігається позитивна тенденція – витрати на фармакотерапію РШ та РПК пов'язані переважно із призначенням життєвонеобхідних та важливих ЛЗ.

Отже, проведене дослідження оцінки фактичного стану фармацевтичного забезпечення хворих на РШ і РПК дозволило ранжувати ЛЗ за частотою призначень, витратами та за їх наявністю у регулюючих переліках. Отримані результати можуть бути використані з метою вдосконалення підходів до фармацевтичного забезпечення хворих на РШ та РПК в Україні.

ВИСНОВКИ

1. В Україні РШ та РПК є патологіями, що характеризуються високими показниками за-

хворюваності та смертності відповідно. Одночасно рівень охоплення спеціальним лікуванням хворих на РШ та РПК найнижчий порівняно з іншими контингентами хворих.

2. За результатами ABC-аналізу лікарських призначень хворим на РШ та РПК встановлено, що найбільш витратним у фармакотерапії РШ є використання препаратів кальцію фолінату (частка витрат склала 20,4%), надропарину кальцію (8%) та альбуміну (6,8%), у фармакотерапії РПК – препаратів флуороурацилу (37%), кальцію фолінату (16%) та препарату етопозиду (9,79%).

3. Проведений VEN-аналіз дозволив встановити, що призначення лікарів хворим на РШ та РПК складають переважно життєвонеобхідні та важливі ЛЗ, забезпечуючи високу ефективність терапії.

4. Результати частотного аналізу свідчать, що частка витрат на симптоматичну терапію хворих на РШ у дослідженні складає понад 80%, що є негативним явищем та потребує додаткових досліджень. Загальна частка витрат на антибластомні засоби у фармакотерапії РПК склала понад 66%, що відповідає протоколам лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мендрік О.А., Гайсенко А.В., Михайлович Ю.І. та ін. // *Клиническая онкол.* – 2011. – №4 (4). – С. 4-7.
2. Немченко А.С., Жаркова С.О., Подгайна М.В. *Узагальнені результати оцінки фармацевтичного забезпечення хворих на рак прямої кишки в Україні // Сб. тез. I Междунар. интернет-конф. молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки», 23-25 октября 2012 г., Запорожье.* – Запорожье, 2012. – С. 115.
3. Немченко А.С., Жаркова С.О., Подгайна М.В. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2012. – №4 (24). – С. 60-64.
4. *Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюл. Національного канцер-реєстра України, 12 / З.Ф.Федоренко, А.В.Гайсенко, Л.О.Гулак та ін.; Під ред. І.Б.Щепотіна.* – К.: Національний інститут раку, 2010. – 111 с.
5. Щепотін І.Б., Федоренко З.П., Гайсенко А.В. та ін. // *Клиническая онкол.* – 2011. – №1 (1). – С. 4-8.

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ АБДОМІНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ В УКРАЇНІ**А.С.Немченко, С.О.Жаркова, М.В.Подгайна****Національний фармацевтичний університет***Ключові слова: фармакотерапія; рак шлунка; рак прямої кишки; ABC-аналіз; VEN-аналіз; частотний аналіз*

Викладені результати наукових досліджень із вдосконалення фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих абдомінального профілю, а саме хворих на рак шлунка та рак прямої кишки. Актуальність досліджень підтверджена отриманими даними аналізу епідеміологічної ситуації щодо захворюваності та смертності від вказаних патологій в Україні. Так, рак шлунка та рак прямої кишки входять до основних причин смертності жіночого та чоловічого населення України від злоякісних новоутворень. Дослідження виконано шляхом комплексного клініко-економічного аналізу фактичних лікарських призначень хворим на рак шлунка та рак прямої кишки. Матеріалами дослідження виступали історії хвороб пацієнтів із патологіями, що досліджуються. У статті наведені результати ABC-, VEN- та частотного аналізу фактичних лікарських призначень хворим на вказані патології та розраховано питому вагу витрат на патогенетичну та симптоматичну терапію хворих на рак шлунка та рак прямої кишки в Україні.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ФАРМАКОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ В УКРАИНЕ**А.С.Немченко, С.А.Жаркова, М.В.Подгайна****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: фармакотерапия; рак желудка; рак прямой кишки; ABC-анализ; VEN-анализ; частотный анализ*

Изложены результаты научных исследований по совершенствованию фармацевтического обеспечения онкологических больных абдоминального профиля, а именно больных раком желудка и раком прямой кишки. Актуальность исследования подтверждена полученными данными анализа эпидемиологической ситуации относительно заболеваемости и смертности от анализируемых патологий в Украине. Так, рак желудка и рак прямой кишки являются основными причинами смерти женского и мужского населения Украины от злокачественных новообразований. Исследование выполнено путем комплексного клинико-экономического анализа фактических врачебных назначений больным раком желудка и раком прямой кишки. Материалами исследования служили истории болезни пациентов с исследуемыми патологиями. В статье приведены результаты ABC-, VEN- и частотного анализа врачебных назначений больным с указанными патологиями, а также рассчитан удельный вес расходов на патогенетическую и симптоматическую терапию пациентов с диагнозом рак желудка и рак прямой кишки в Украине.

Адреса для листування: 61118, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-70.
E-mail: economica@ukr.net
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 22.01.2013 р.

УДК 615:33:615.256.3/5

ОЦІНКА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ КОНТРАЦЕПТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Н.М.Беркало, М.Г.Ващинець

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз; контрацептивні лікарські засоби; вагінальні супозиторії

ECONOMIC EVALUATION OF AVAILABILITY OF CONTRACEPTIVE DRUGS

L.V.Iakovlieva, O.V.Tkachova, N.M.Berkalo, M.G.Vashchynets

National University of Pharmacy

Key words: pharmacoeconomic analysis; contraceptives; vaginal suppositories

With the aim of optimal use of modern contraceptives and increase of their availability at the pharmaceutical market of Ukraine the analysis of combined oral contraceptives (COC) and spermicides in the form of vaginal suppositories has been carried out. With the help of pharmacoeconomic «cost minimization» analysis the cost of the course of the drugs for a year has been calculated and the cheapest spermicide – «Erotex» suppositories (Sperko, Ukraine) and COC – «Rigevidon» (Gedeon Richter) for women with the phenotype with predominance of estrogens have been selected. By modeling the prognosis for patients with the use of «decision analysis» it has been found that the expenditures for using «Rigevidon» COC to prevent pregnancy are 1.74 times less than the costs for using «Erotex» spermicide. The results obtained suggest that it is more beneficial to use the combined oral contraceptive. It has been also found that the use of both local contraceptives and COC is safer and economically more advantageous than abortion due to unplanned pregnancies.

Планування сім'ї є однією з актуальних медико-соціальних проблем у всьому світі. За визначенням ВООЗ здоров'я та планування сім'ї передбачають попередження небажаної вагітності, вільний вибір кількості і часу народження дітей в залежності від віку та здоров'я батьків. Відсутність комплексного підходу до вирішення цієї проблеми призвело до такої ситуації в Україні, коли штучне переривання вагітності стало основним способом регуляції народжуваності.

За даними Стратегічної оцінки МОЗ України та ВООЗ «Аборти і контрацепція в Україні» (2008) на початку 90-х років кількість абортів становила 83 аборти на 1000 жінок фертильного віку, що в 15 разів перевищувало аналогічний показник у країнах Європи. Завдяки реалізації таких національних програм, як: «Планування сім'ї», «Репродуктивне здоров'я 2001-2005 рр.» та активному впровадженню

програм «Репродуктивне здоров'я нації на 2006-2015 рр.», кількість випадків штучного переривання вагітності вдалося знизити в 5,5 разів (15 абортів на 1000 жінок фертильного віку в 2007 р.) [2].

Але, незважаючи на таку позитивну динаміку зменшення частоти абортів, Україна на сьогоднішній день займає одне з перших місць в Європі по кількості штучного переривання вагітності та одне з останніх порівню народжуваності. Абортивна статистика України, в першу чергу, свідчить про наявність трьох стабільних тенденцій: 1) низької статевої культури та недостатньої інформованості населення в питанні підбору способу контрацепції; 2) поганої якості життя, яка характеризується низьким соціально-економічним рівнем населення; 3) недостатнім фінансуванням соціальної допомоги вагітним.

У вирішенні цієї проблеми важливе значення має раціо-

нальне використання сучасних контрацептивних засобів для запобігання небажаної вагітності та здійснення тим самим профілактики абортів, гінекологічної захворюваності та акушерської патології; розширення ступеня обхвату населення інформацією та збільшення доступності даних засобів [1, 5, 8].

Метою роботи є обґрунтування вибору оптимальних контрацептивних засобів на підставі фармакоекономічного аналізу за методом «мінімізація витрат» та методом математичного моделювання – «аналіз рішень».

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження служили контрацептивні лікарські засоби: сперміциди та комбіновані пероральні контрацептиви (КПК). На фармацевтичному ринку України на теперішній час зареєстровано два сперміциди, представлені переважно у вигляді вагінальних пінистих супозиторіїв: «Еротекс» виробництва СП «Сперко Україна» і «Фарматекс» виробництва «Іннотера Шузі», Франція. Діючою

Таблиця 1

**Рекомендований прийом комбінованих пероральних контрацептивів
у залежності від фенотипу жінки**

Рекомендований прийом гормонів			
Гормон	Фенотип жінки		
	урівноважений	перевага естрогенів	перевага гестагенів
Естроген	Низька доза	Низька доза	Підвищена доза
Гестаген	Низька доза	Підвищена доза	Низька доза
Рекомендовані комбіновані пероральні контрацептиви в залежності від фенотипу			
Урівноважений	Перевага естрогенів	Перевага гестагенів/ андрогенів	
Регулон, Три-Регол, Триквілар, Три-Мерсі, Логест, Марвелон, Ліндінет 20, Клайра, Трестин	Новінет, Ригевідон, Овосепт, Мікрогінон, Жанін, Сілест	Регулон, Марвелон, Фемоден, Ліндінет 30, Діане-35, Ярина, Джаз, Клайра, Белара	

речовиною обох препаратів є хлорид бензалконію.

Гормональні препарати для контрацепції, а саме КПК на фармацевтичному ринку представлені 33-ма препаратами іноземного виробництва. На призначення лікарем певного КПК впливає ряд факторів – вік жінки, вага, тип конституції, статева активність, гормональний стан, перенесені гінекологічні захворювання. За аналізом перелічених показників лікар відносить жінку до одного з чотирьох конституціонально-біологічних фенотипів: 1) фенотип з перевагою естрогенів; 2) урівноважений фенотип; 3) фенотип з перевагою гестагенів; 4) фенотип з перевагою андрогенів [4, 6]. У залежності від фенотипу лікар призначає певний комбінований пероральний контрацептив (табл. 1).

При призначенні жінці контрацептивного препарату лікар завжди враховує її фенотип, але не враховує, який з препаратів буде економічно вигіднішим при тривалому застосуванні. Тому однією із задач нашої роботи було проведення підрахунку витрат на річний курс застосування КПК і сперміциду та вибір найдешевшого препарату за допомогою методу «мінімізація витрат».

Порівняльний аналіз прямих витрат на використання КПК

був проведений для жінок з найбільш розповсюдженим естрогенним фенотипом. Розрахунок витрат для кожного препарату був проведений протягом року (13 циклів). Аналіз включав: розрахунок вартості однієї таблетки та добової дози препаратів; розрахунок вартості курсу лікування та аналіз результатів проведених фармакоекономічних розрахунків.

Наступним етапом стало порівняння витрат на застосування двох методів контрацепції з урахуванням витрат на проведення абортів. Для цього використовували метод математичного моделювання – аналіз рішень. Основна суть цього методу зводиться до побудови «дерева рішень», яке зображує в графічній формі процес прийняття рішення у вигляді відповідей на послідовну серію запитань, що утворюють деревоподібну структуру. «Дерево рішень» моделює прогноз для пацієнта у результаті вибору тієї чи іншої стратегії лікування.

Результати та їх обговорення

Оскільки головною умовою методу «мінімізація витрат» є наявність рівної клінічної ефективності порівнюваних препаратів, у систематичних оглядах Кокранівської бази даних був проведений пошук інформації

про клінічну ефективність КПК для жінок з перевагою естрогенів. У результаті пошуку були знайдені дані про однакову контрацептивну ефективність моно-, дво- та трифазних КПК [5, 8, 9, 10], а за даними українських дослідників сперміциди «Еротекс» і «Фарматекс» мають однакову контрацептивну ефективність [3].

Комбіновані пероральні контрацептиви, що містять діючі компоненти з перевагою естрогенів, на фармацевтичному ринку представлені 7-ма торговими назвами у вигляді двох лікарських форм: таблеток і драже (табл. 2).

Вартість однієї таблетки дорівнює вартості добової дози, так як за схемою прийому КПК призначають по 1 таблетці на добу. Тривалість прийому КПК на рік складає 364 доби. За цей час потреба в даних засобах складає для упаковок з 21 таблеткою – 273 таблетки, а для упаковок по 28 таблеток – 364 таблетки. Розрахунок вартості сперміцидів був проведений з урахуванням середньої сексуальної активності, при якій потреба в сперміцидних засобах складає 12 свічок на місяць. Розрахунки проводили з урахуванням середньої роздрібною вартості за упаковку препарату за даними «Аптека Online» станом на 01.11.2012 р.

Таблиця 2

Вибір оптимального контрацептивного препарату серед комбінованих пероральних контрацептивів за допомогою методу «мінімізація витрат»

Вміст діючих речовин КПК, мкг	Торгова назва ЛЗ	Форма відпуску	Середня роздрібна вартість, грн	Вартість курсу прийому на рік, грн
Етинілестрадіол 30; левоноргестрел 150	Мікрогінон	драже №21	99,00	1287,00
	Ригевідон	табл. п/о №21	34,40	434,20
		табл. п/о №63	94,05	407,55
Етинілестрадіол 30; левоноргестрел 125	Мінізистон	драже №21	83,41	1084,33
Етинілестрадіол 30, левоноргестрел 150, заліза фумарат 76,05	Ригевідон 21+7	табл. п/о №28	36,25	471,25
		табл. п/о №84	129,20	419,90
Етинілестрадіол 20; дезогестрел 150	Новінет	табл. п/о №21	61,35	797,55
		табл. п/о №63	162,65	704,82
Етинілестрадіол 30, дієногест 2000	Жанін	драже №21	111,89	1454,57
Етинілестрадіол 35, норгестимат 250	Сілест	табл. №21	89,37	1161,81

Таблиця 3

Вибір контрацептивного препарату серед сперміцидів у вигляді супозиторіїв за допомогою методу «мінімізація витрат»

Вміст діючих речовин КПК, мкг	Торгова назва ЛЗ	Форма відпуску	Середня роздрібна вартість, грн	Вартість курсу прийому на рік, грн
Бензалконію хлорид	Еротекс (із запахом лаванди)	суп. №10	34,60	498,24
Бензалконію хлорид	Фарматекс	суп. №10	79,48	1144,51

Аналіз «мінімізація витрат» показав, що для жінок з перевагою естрогенів оптимальним препаратом за умови однакової ефективності є монофазний КПК «Ригевідон», таблетки п/о №63 («Gedeon Richter», Угорщина) з вартістю курсу прийому 407,55 грн (табл. 2), а серед сперміцидів найменш витратним є препарат «Еротекс» у вигляді вагінальних супозиторіїв (табл. 3).

За даними літератури українські жінки у зв'язку з недостатньою інформованістю про високу контрацептивну ефективність КПК частіше віддають перевагу місцевим контрацептивам (сперміцидам), які мають значно нижчу контрацептивну ефективність 74,3% у порівнянні з КПК, ефективність яких становить 92,4% [7, 8]. Враховуючи контрацептивну ефективність КПК та сперміциду ймовірність настання вагітності при прийомі сперміциду «Еротекс» складала на 1 жінку (100% – 74,3% =

25,7%) – 0,257, а для КПК «Ригевідон» (100% – 92,4% = 7,6%) – 0,076.

При побудові дерева рішень нами було зроблено припущення, що всі жінки, які завагітніли, зробили аборт (див. рис.). Вартість міні-аборту за даними прайс-листа медичного центру «Панацея XXI століття» станом на 01.11.2012 р. становить 1700 грн.

Розрахунки:

1) Розрахунок витрат на використання КПК «Ригевідон» табл. №63 з урахуванням на-

стання вагітності та проведення аборту:

$$(1700 \times 0,076) + 407,55 = 536,75 \text{ грн.}$$

2) Розрахунок витрат при використанні сперміциду «Еротекс» (з запахом лаванди) суп. №10 з урахуванням настання вагітності та проведення аборту:

$$(1700 \times 0,257) + 498,24 = 935,14 \text{ грн.}$$

Отже, аналіз витрат на використання КПК та сперміци-

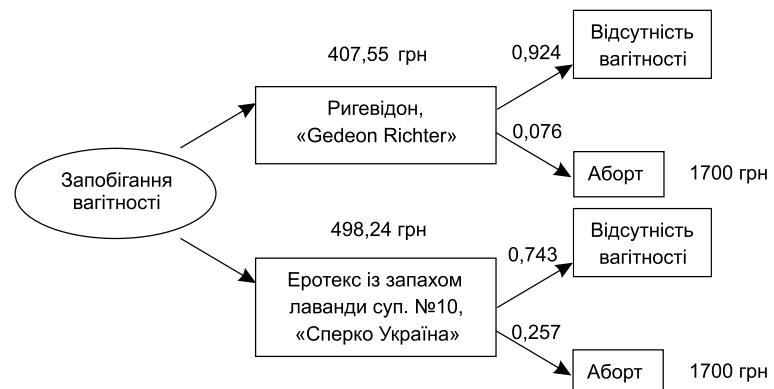


Рис. Дерево рішень

ду за допомогою «дерева рішень» показав, що витрати на запобігання настанню вагітності при використанні сперміциду «Еротекс» в 1,74 рази вище, ніж при використанні КПК «Ригевідон», у зв'язку з чим використання КПК є більш вигідним. Також можна зробити висновок, що використання як місцевих контрацептивів, так і КПК значно безпечніше та економічно ви-

гідніше, ніж проведення абортів унаслідок настання незапланованої вагітності.

ВИСНОВКИ

1. За результатами методу мінімізації витрат найменш витратним КПК для фенотипу жінок з перевагою естрогенів є монофазний КПК «Ригевідон», «Gedeon Richter» з вартістю курсу прийому 407,55 грн, а найменш витратним сперміцидом є супозито-

рії «Еротекс», СП «Сперко Україна» з вартістю курсу застосування 498,24 грн.

2. Згідно з аналізом витрат при використанні КПК та сперміциду за допомогою «дерева рішень» витрати на запобігання настанню вагітності при використанні сперміциду «Еротекс» в 1,74 рази вище, ніж при використанні КПК «Ригевідон», у зв'язку з чим використання КПК є більш вигідним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anderson F.D., Hait H. // *Contraception*. – 2003. – Vol. 68, №2. – P. 89-96.
2. Вдовиченко Ю.П., Войтенко Г.М., Білай І.М. та ін. *Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції: Навч. посіб. для провізорів-інтернів і провізорів-слухачів закладів післядиплом. освіти*. – К.: Книга-плюс, 2010. – 175 с.
3. Вовк І.Б. // *Здоров'я України*. – 2012. – №2 (6). – С. 26-27.
4. Curtis K.M., Chrisman C.E., Mohllajee A.P., Peterson H.B. // *Contraception*. – 2006. – Vol. 73, №2. – P. 115-124.
5. Edelman A., Jensen J.T., Schulz K.F. et al. // *Cochrane Rev. Rand. Control. Trials. Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, №3. – P. 573-578.
6. Hatcher R., Trussell J., Stewart F. et al. *Contraceptive efficacy*. – New York: Ardent Media, 2004. – 86 p.
7. Moreau C., Bouyer J., Gilbert F. et al. // *Perspect Sex. Reprod. Health*. – 2006. – Vol. 38, №4. – P. 190-196.
8. Sitavarin S., Jaisamrarn U., Taneapanichskul S. // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2003. – Vol. 86, №5. – P. 442-448.
9. Van V.H., Grimes D.A., Helmerhorst F.M. et al. *Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception* / In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006. – Issue 3. – 112 p.
10. Van V.H., Grimes D.A., Helmerhorst F.M. et al. *Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception* / In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006. – Issue 3. – 117 p.

ОЦІНКА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ КОНТРАЦЕПТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Н.М.Беркало, М.Г.Ващинець

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз; контрацептивні лікарські засоби; вагінальні супозиторії

З метою раціонального використання сучасних контрацептивних засобів та збільшення їх доступності на фармацевтичному ринку України проаналізовано асортимент комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) і сперміцидів у вигляді вагінальних супозиторіїв. За допомогою методу фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат» проведено розрахунок вартості курсу прийому препаратів на рік та обрано найменш витратний сперміцид – супозиторії «Еротекс» («Сперко Україна») і КПК – «Ригевідон» («Gedeon Richter») для фенотипу жінок з перевагою естрогенів. На основі моделювання прогнозу для пацієнта з використанням методу «аналіз рішень» встановлено, що при використанні КПК «Ригевідон» витрати на запобігання настанню вагітності в 1,74 рази менше, ніж при використанні сперміциду «Еротекс». Отримані результати свідчать, що більш вигідним є використання комбінованого перорального контрацептиву. Також встановлено, що використання як місцевих контрацептивів, так і КПК є безпечнішим та економічно вигіднішим, ніж проведення абортів унаслідок настання незапланованої вагітності.

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева, Н.Н.Беркало, М.Г.Ващинец

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ; контрацептивные лекарственные средства; вагинальные супозитории

С целью рационального использования современных контрацептивных средств и увеличения их доступности на фармацевтическом рынке Украины проанализирован ассортимент комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) и спермицидов в виде вагинальных супозиторийев. С помощью метода фармакоэкономического анализа «минимизация затрат» проведен расчет стоимости курса приема препаратов на год и избран наименее

затратный спермицид – суппозитории «Эротекс» («Сперко Украина») и КПК – «Ригевидон» («Gedeon Richter») для фенотипа женщин с преобладанием эстрогенов. На основе моделирования прогноза для пациента с использованием метода «анализ решений» установлено, что при применении КПК «Ригевидон» расходы на предотвращение наступления беременности в 1,74 раза меньше, чем при использовании спермицида «Эротекс». Полученные результаты свидетельствуют о более выгодном использовании комбинированного перорального контрацептива. Также установлено, что применение как местных контрацептивов, так и КПК безопаснее и экономически выгоднее, чем проведение аборта вследствие наступления незапланированной беременности.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-23-46.
E-mail: Feknfau@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.01.2013 р.

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

Про підозрювану побічну дію комплексного препарату, який містить **гідроксид заліза (III) з полімальтозою** (Препарати заліза. Код АТС В03А С04)

Хворій В. (52 роки) з діагнозом: клімактерична менометрорагія, постгеморагічна анемія II-III ст. було призначено комплексний препарат, який містить гідроксид заліза (III) з полімальтозою (внутрішньом'язово по 100 мг 1 раз на добу). Відразу після першого введення у неї з'явився озноб, біль у поперековій ділянці, суглобах нижніх кінцівок. Препарат, який містить комплекс гідроксиду заліза (III) з полімальтозою, було відмінено, реакцію купірували за допомогою преднізолону, супрастину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. У минулому спостерігалась алергічна реакція при застосуванні новокаїну.

Інформація надійшла від Житомирського регіонального відділення ДП «Державний експертний центр» МОЗ України.

УДК 615.1:339.13+582.893.6

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАСІННЯ МОРКВИ ДИКОЇ

О.Ю.Ткачук, Л.І.Вишневська*, В.І.Марків*

Буковинський державний медичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету*

Ключові слова: насіння моркви дикої; фітопрепарати; аналіз фармацевтичного ринку

ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF DRUGS WITH WILD CARROT SEEDS

O.Yu.Tkachuk, L.I.Vishnevska*, V.I.Markiv*

Bukovinsky State Medical University, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy

Key words: wild carrot seeds; phytodrugs; pharmaceutical market analysis

*Wild carrot (*Daucus carota*) is a biennial plant of the Apiaceae family, which seeds have been used in folk medicine as a diuretic, carminative, antispasmodic, antibacterial agent. The analysis of the pharmaceutical market of drugs, which include wild carrot seeds, has shown that in Ukraine there are only two drugs containing active ingredients from this raw material – «Urolesan» («Kievmedpreparat», Kyiv and «Halychpharm», Lviv) and «Uroholum» («Pharmaceutical factory», Zhytomyr). Ten complex drugs and biologically active additives containing seeds of wild carrot are registered at the world pharmaceutical market. Due to the rich content of active substances and a variety of pharmacological properties wild carrot seeds may be used as a promising raw material for creation of new medicines.*

Незважаючи на постійне зростання кількості синтетичних ліків на фармацевтичному ринку, частка лікарських препаратів рослинного походження складає майже половину. Фітопрепарати щороку набувають все більшої популярності серед лікарів та їх пацієнтів завдяки м'якій дії, можливості тривалого застосування та мінімальному ризику виникнення побічних дій і звикання. В Україні зростає багато рослин, які здавна з успіхом використовуються народною медициною, але з різних причин або взагалі не впроваджені в офіційну медицину, або їх застосування обмежене. Однією з таких рослин, яка привернула нашу увагу, є морква дика, запаси сировини якої чималі як в Україні, так і за її межами [6].

Свою латинську назву – *Daucus carota* рослина отримала завдяки належності до родини

Селерові (Аріасеае) та пекучо-му смаку плодів (латинізоване грецьке слово *daukos* – різні селерові; *daio* – палити, гріти та латинське *carota* – транслітерація грецького *karota* – морква). Рослина має й інші, народні назви: гніздо сороче, пташине гніздечко, жовта ріпа, морквиця, моркв'яниця та ін. [5].

З лікувальною метою часто використовують плоди та насіння рослини – двосім'янки яйцеподібної форми, які розпадаються на окремі напівплодики завдовжки близько 3 мм та завширшки близько 1,5 мм. На опуклому боці напівплодика добре видно чотири головних ребра, на яких в один ряд розміщені довгі колючки. На увігнутому боці виступають два ребра, на яких розташовані два ряди волосків. Колір плодів світло-брунатний, ребра, колючки та волоски з сіруватим відтінком. Запах слабкий, при розтиранні по-

силюється, смак гіркуватий, пряний, злегка терпкий. Плоди заготовляють зрілими (при побурінні 60-80% зонтиків) з вересня по листопад [2, 3, 5, 8].

Насіння моркви дикої використовують як засіб, що має сечогінні, холеретичні, спазмолітичні, протизапальні та антимікробні властивості. У народній медицині порошок з плодів моркви дикої вживають як вітрогінний, глистогінний і проносний засіб. При нирковокам'яній хворобі п'ють настій плодів, дотримуючись при цьому дієти, як при нефриті. Порошок з плодів приймають по 1 г на прийом 3 рази на день; настій плодів (1 столова ложка сировини на 200 мл окропу, настояти у термосі протягом ночі) по одній склянці 3 рази на день (пити гарячим) [2, 3, 4, 5, 8].

Коріння моркви має діуретичні властивості, призначається при нирковокам'яній хворобі, шлункових захворюваннях; сік використовується при злоякісних пухлинах; надземна частина перспективна як сировина для одержання гераніолу [2, 3, 5, 8].

Плоди моркви дикої є офіційною сировиною в Російсь-

О.Ю.Ткачук – викладач кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), здобувач кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Л.І.Вишневська – доктор фармац. наук, професор кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Лікарські препарати з насінням моркви дикої вітчизняного виробництва

Назва препарату	Код АТС	Лікарська форма	Виробник	Склад	Застосування
Урохолум	G04B D20**	Краплі оральні по 25 мл або по 40 мл у флаконах №1	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир	Водно-спиртовий екстракт (1:1) із суміші: моркви дикої насіння 0,2 г, ортосифону тичинкового листя 0,18 г, споришу трави 0,15 г, кукурудзи стовпчиків з приймочками 0,12 г, бузини чорної квітів 0,1 г, хвоща польового трави 0,1 г, хмелю суплідь 0,05 г, берези бруньок 0,05 г, звіробою трави 0,04 г, м'яти перцевої листя 0,01 г	Гострі та хронічні захворювання сечового міхура і нирок (цистит, пієлоцистит, уретрит, нефроз, нефрит, пієлонефрит, сольові діатези); сечокам'яна, нирковокам'яна та жовчокам'яна хвороба, гострі та підгострі калькульозні пієлонефрити і холецистити, дискінезія жовчовивідних шляхів (у складі комплексної терапії)
Уролесан	G04B X50**	Капсули №10 x 4	ВАТ «Київмедпрепарат»	1 капсула містить уролесану екстракту густого в перерахунку на вологу 10%, 10,70 мг (містить сухий залишок: моркви дикої насіння 1,84 мг, хмелю шишок 6,33 мг, материнки трави 1,46 мг); олії м'яти перцевої 7,46 мг; олії ялиці 25,50 мг	Гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів та нирок (цистити та пієлонефрити); сечокам'яна хвороба та сечокислий діатез (профілактика утворення конкрементів після їх видалення); хронічні холецистити (зокрема калькульозні), дискінезії жовчних шляхів, жовчокам'яна хвороба.
Уролесан	G04B X50**	Сироп по 90 мл у банках №1 у пачці; по 90 мл або по 180 мл у флаконах №1 у пачці	АТ «Галичфарм», м. Львів	1 мл сиропу містить ялиці олії 4,19 мг, м'яти перцевої олії 1,05 мг, моркви дикої насіння екстракту рідкого (1:1) 12,04 мг, хмелю шишок екстракту рідкого (1:1) 17,26 мг, материнки трави екстракту рідкого (1:1) 11,95 мг	
Уролесан	G04B X50**	Краплі оральні in bulk по 25 мл у флаконах-крапельницях або по 25 мл у флаконах-крапельницях, закритих кришкою з контролем 1-го розкриття	АТ «Галичфарм», м. Львів	1 мл препарату містить ялиці олії 67,6 мг, олії м'яти перцевої 16,9 мг, рицинової олії 92,95 мг, моркви дикої насіння екстракту рідкого (1:1) 194,35 мг, хмелю шишок екстракту рідкого (1:1) 278,8 мг, материнки трави екстракту рідкого (1:1) 192,95 мг	
Уролесан	G04B X50**	Краплі оральні по 25 мл у флаконах-крапельницях №1; по 25 мл у флаконах-крапельницях, закритих кришкою з контролем 1-го розкриття	АТ «Галичфарм», м. Львів	1 мл препарату містить ялиці олії 67,6 мг, олії м'яти перцевої 16,9 мг, рицинової олії 92,95 мг, моркви дикої насіння екстракту рідкого (1:1) 194,35 мг, хмелю шишок екстракту рідкого (1:1) 278,8 мг, материнки трави екстракту рідкого (1:1) 192,95 мг	

кій Федерації (ФС 42-2817-91) і Китаї, а трава рослини входить до Британської рослинної фармакопеї [9, 11].

Метою нашого дослідження став аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі насіння моркви дикої та визначення потенційної доцільності створення нових ліків із сировини цієї рослини.

Матеріали та методи

Були використані маркетингові та статистичні методи до-

сліджень електронних і паперових джерел інформації. Об'єктом роботи була інформація про зареєстровані в Україні та інших країнах лікарські засоби на основі насіння моркви дикої.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що в Україні з насінням моркви дикої виготовляють два препарати в різних лікарських формах – «Уролесан» і «Урохолум» (табл. 1). Як видно з табл. 1,

препарат «Уролесан» (виробники: ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ та АТ «Галичфарм», м. Львів) випускається у вигляді капсул, сиропу та оральних крапель. Його призначають для лікування нефролітіазу, жовчнокам'яної хвороби, гострого та хронічного калькульозного холециститу, пієлонефриту, ниркових і печінкових колік та сольових діатезів. Внутрішньо «Уролесан» приймають по 8-10 крапель на грудочці цукру 3 рази на день перед їжею (курс лікуван-

Таблиця 2

**Лікарські препарати та біологічно активні добавки
з насінням моркви дикої іноземного виробництва**

Назва	Лікарська форма	Виробник	Склад	Застосування
Aromadetox	Краплі для прийому всередину	Omega Pharma, Франція	Мед, чорна редька, розмарин, артишок, олія лимону, кропу, васильків, розмарину, м'яти, анісу, дикої моркви, апельсину, мигдалю, лавра, мускатного горіха	БАД, для детоксикації
Evamilk	Капсули	Laboratori Gambar S.r.l., Італія	Фенхель, чорниця, морква дика	Для посилення лактації
Hepatalgina	Краплі для прийому всередину	Altana Pharma SA, Аргентина	Артишок, болдо (пеумус), морква дика, ментол	При розладах травлення
	Таблетки		Артишок, болдин, морква дика, ментол, дегідрохолева кислота, деоксихолева кислота	При розладах травлення
Metiogen	Краплі для прийому всередину	Química Medical Arg. S.A.C.I., Аргентина	Артишок, болдо (пеумус), морква дика, ментол	Гепатобілярні розлади
Natursel-C	Капсули	Laboratorio Ximena Polanco, Чилі	Шипшина, морква дика, спіруліна, вітамін Е, селен	Антиоксидант
Natur-Zin	Капсули	Laboratorio Ximena Polanco, Чилі	Дика морква, спіруліна, магній, цинк	Харчова добавка
Palatrobil	Краплі для прийому всередину	Monserat y Eclair S.A., Аргентина	Артишок, морква дика, ментол	При розладах травлення
Sciargo	Таблетки	Potter's (Herbal Supplies) Ltd, Велика Британія	Грицики, морква дика, підмаренник чіпкий, мучниця, олія ягід ялівцю	Люмбаго, радикуліт
Watershed	Мікстура	Potter's (Herbal Supplies) Ltd, Велика Британія	Морква дика, постенниця, бучу (баросма), ялівець, підмаренник чіпкий	При набряках
Урохолесан	Краплі для прийому всередину	Віфітех ЗАО, Росія	Чебрець звичайний, олія рицинова, морква дика, м'ята перцева, ялиця, хміль	При захворюваннях нирок та жовчовивідних шляхів

ня – від 5 днів до 1 місяця), а у разі ниркових і печінкових колік – по 15-20 крапель на прийом.

Препарат «Урохолум» (виробник – ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир) виготовляють у вигляді оральних крапель по 25 мл або по 40 мл. Його застосовують у лікуванні гострих та хронічних захворювань сечового міхура і нирок, сечокам'яної, нирковокам'яної та жовчнокам'яної хвороб, гострих і підгострих калькульозних пієлонефритів і холециститів, дискінезії жовчовивідних шляхів. Приймають препарат перед їжею по 10-20 крапель, розводячи невеликою кількістю води, тричі на добу.

На фармацевтичному ринку Росії (табл. 2) зареєстровано лише один комплексний препарат, до складу якого входить насіння моркви дикої, – ораль-

ні краплі «Урохолесан» (виробник – ЗАТ «Віфітех», Росія), які призначаються для лікування захворювань нирок та жовчовивідних шляхів. Крім того, в російському державному реєстрі лікарських засобів зареєстровано моркви дикої плодів рідкий екстракт, який використовується як жовчогінний засіб.

Згідно з даними довідника «Martindale»: The Complete Drug Reference 36 видання у світі зареєстровано 9 комплексних препаратів, до складу яких входить насіння моркви дикої: Aromadetox (Omega Pharma, Франція), Evamilk (Laboratori Gambar S.r.l., Італія), Hepatalgina (Altana Pharma SA, Аргентина), Metiogen (Química Medical Arg. S.A.C.I., Аргентина), Natursel-C, Natur-Zin (Laboratorio Ximena Polanco, Чилі), Palatrobil (Monserat y Eclair S.A.,

Аргентина), Sciargo та Watershed (Potter's (Herbal Supplies) Ltd, Велика Британія). Випускають їх у формі мікстур, оральних крапель, таблеток і капсул; призначають як біологічно активні добавки для детоксикації, посилення лактації, при розладах травлення, люмбаго, радикуліті, гепатобілярних розладах та як антиоксиданти.

Крім лікарських препаратів та біологічно активних добавок, з подрібненого або цілого насіння моркви дикої отримують ефірну олію, яка є ефективним засобом для лікування захворювань шкіри, сприяє загоєнню ран, підвищує пружність шкіри, ще застосовується внутрішньо для лікування гепатиту, холециститу, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, геморою, захворювань підшлункової залози. Виготовля-

ють її практично у всіх країнах, в яких рослина поширена (Франція – Laboratoires Hyteck, Biolandes, Huiles essentielles, Чехія – Original АТОК, Велика Британія – Shirley Price Aromatherapy Ltd, Німеччина – Joh.Voegel KG, Maienfesler Naturkosmetik Manufaktur, Росія – Центр Ароматерапії «ІРІС», Індія – Katyani Exports, Sai Export, AOS Products PVT Ltd, Rakesh Sandal Indust-

ries, Китай – Guangzhou Shanguan Biotechnology Co Ltd, Ji'an Fuda Natural Medical Oil Factory, Guangzhou Mingtai Trading Co, Ltd, США – Aura Cacia, Ananda's oils, eSutras Organics). Основними постачальниками сировини є Польща, Франція та Угорщина. Ефірна олія може використовуватися самостійно і входити до складу косметичних кремів, лосьйонів, шампунів, мила.

ВИСНОВКИ

Отже, враховуючи відсутність вітчизняних препаратів з насіння моркви дикої на українському фармацевтичному ринку при наявності достатньої сировинної бази, актуальним завданням є розробка нових лікарських засобів на його основі та доведення за допомогою досліджень можливих перспектив використання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Електронна версія Довідника лікарських засобів, яка містить перелік лікарських засобів, дозволених для застосування в Україні станом на 01.03.2012 р.
2. Зузук Б.М., Куцик Р., Гресько И., Дьячок В. // Провизор. – 2005. – №10. – С. 37-41.
3. Зузук Б.М., Куцик Р., Гресько И., Дьячок В. // Провизор. – 2005. – №11. – С. 30-33.
4. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2011. – 2320 с. – Режим доступа: <http://www.morion.ua>.
5. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М.Гродзинський. – К.: Вид-во «Українська Енциклопедія» ім. М.П.Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.
6. Сметаніна К.І. // Фармац. часопис. – 2011. – №2. – С. 95-98.
7. Чубка М.Б., Вронська Л.В., Грошовий Т.А. та ін. // Фармац. часопис. – 2011. – №1. – С. 51-56.
8. Яковлев Г.П. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: Учеб. пособие / Под ред. Г.П.Яковлева. – С.Пб.: СпецЛит, 2006. – 845 с.
9. British Herbal Pharmacopoeia / Published by British Herbal Medicine Association. – 1996. – 212 p.
10. Martindale: The Complete Drug Reference. 36 ed. / Ed. by Sean C. Sweetman. – Published by the Pharmac. Press. – 2009. – 3709 p.
11. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 1. Compiled by The State Pharmacopoeia Commission of P.R. Chine / Published by People's Medical Publishing House. – 2005. – 975 p.
12. Staniszewska M., Kulaa J., Wiczorkiewicz M., Kusewicz D. // J. of Essential Oil Res. – 2005. – Vol. 17, Issue 5. – P. 579-583.
13. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
14. <http://catalogs.indiamart.com/products/carrot-seed-oil.html>
15. <http://www.huiles-et-sens.com>
16. <http://www.biolandes.com>
17. <http://www.originalatok.cz>
18. <http://www.shirleyprice.co.uk>
19. <http://www.voegel-lauffen.de>
20. <http://www.vesex.ru/product73.html>
21. <http://www.aroma-zone.com>
22. <http://www.maienfesler-naturkosmetik.com>
23. <http://www.aromatherapy.ru/>
24. <http://www.auracacia.com/>
25. <http://www.anandaapothecary.com>
26. <http://www.esutras.com>

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАСІННЯ МОРКВИ ДИКОЇ**О.Ю.Ткачук, Л.І.Вишневська*, В.І.Марків*****Буковинський державний медичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету****Ключові слова: насіння моркви дикої; фітопрепарати; аналіз фармацевтичного ринку*

Морква дика (Daucus carota) – дворічна рослина з родини Селерові, насіння якої здавна використовується в народній медицині в якості сечогінного, вітрогінного, спазмолітичного, жовчогінного та антимікробного засобу. Проведений аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів, до складу яких входить насіння моркви дикої, показав, що в Україні є лише два препарати з вмістом діючих речовин з цієї сировини – «Уролесан» (виробники – ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ та АТ «Галичфарм», м. Львів) і «Урохолум» (виробник – ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). На світовому фармацевтичному ринку зареєстровано 10 комплексних препаратів та біологічно активних добавок, у складі яких є насіння моркви дикої. Завдяки багатому вмісту діючих речовин та різноманітним фармакологічним властивостям насіння моркви дикої є перспективною сировиною для створення нових лікарських засобів.

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СЕМЯН МОРКОВИ ДИКОЙ**О.Ю.Ткачук, Л.И.Вишневская*, В.И.Маркив*****Буковинский государственный медицинский университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета****Ключевые слова: семена моркови дикої; фитопрепараты; анализ фармацевтического рынка*

Морковь дикая (Daucus carota) – двулетнее растение семейства Зонтичных, семена которого издавна используются в народной медицине в качестве мочегонного, ветрогонного, спазмолитического, желчегонного и антимикробного средства. Проведенный анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов, в состав которых входят семена моркови дикої, показал, что в Украине есть только два препарата с содержанием действующих веществ из этого сырья – «Уролесан» (производители – ОАО «Киевмедпрепарат», г. Киев и АО «Галичфарм», г. Львов) и «Урохолум» (производитель – ООО «ДКП «Фармацевтическая фабрика», г. Житомир). На мировом фармацевтическом рынке зарегистрировано 10 комплексных препаратов и биологически активных добавок, в составе которых есть семена моркови дикої. Благодаря богатому содержанию действующих веществ и разнообразным фармакологическим свойствам семена моркови дикої являются перспективным сырьем для создания новых лекарственных средств.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 757-55-49.
E-mail: kampod@list.ru.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 02.10.2012 р.

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



УДК 616.12-008.46-085.22-07

ДИНАМІКА ЗМІН АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Т.Д.Бахтєєва

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; стандартна фармакотерапія; розиглітазон; тіотриазолін

DYNAMICS OF CHANGES OF THE ANTHROPOMETRIC INDEXES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH INSULIN RESISTANCE

T.D.Bakhteeva

Donetsk National Medical University named after M.Gorky

Key words: arterial hypertension; insulin resistance; standard pharmacotherapy; rosiglitazone; thyotriazolin

25-30% of the adult population of economically developed countries, including Ukraine have arterial hypertension. In the last 10-15 years there is a high interest to metabolic disorders in arterial hypertension. According to estimations of most experts the leading factor in forming of symptoms of the metabolic syndrome is insulin resistance. In development of arterial hypertension with insulin resistance the complex influence of hyperinsulinemia and concomitant metabolic disorders has the leading role. The article presents the own data about the effect of metabolic drugs (rosiglitazone and thyotriazolin) included in standard pharmacotherapy (candesartan + perindopril) on the change of the body index mass (BMI) in patients with arterial hypertension associated with insulin resistance. The most substantial influence on the decrease of the BMI gives inclusion of candesartan + perindopril and rosiglitazone + thyotriazolin (group 3 of patients) into the combination; it has more expressed decrease ($p < 0.05$) after treatment during 16 weeks than in patients of other groups. In patients of group 3 the strong positive linear correlation between the change of the BMI and the change of glycemia in 2 hours after glucose loading ($r = 0.74$, $p < 0.05$) has been revealed.

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [6, 8, 18, 21]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [1, 10]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [8, 11, 12, 13, 15].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих серцево-судинній патології [2, 3, 5, 8, 20]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію «синдрому Х» («метаболічний синдром»), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпо-

протеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [7, 16, 19, 21]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [7, 17]. Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Найбільш вивченим є зв'язок АГ та ожиріння. Результати великої кількості досліджень, проведених у західних країнах, показали наявність сильної позитивної кореляції між величинами систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) та масою тіла. Доведено, що АГ у поєднанні з ожирінням у 100% випадків передуює розвитку порушень в'язового кровообігу [4, 9]. За даними Фремінгемського дослідження у 70% чоловіків і 61% жінок підвищення АТ пов'язано з ожирінням. Систолічний АТ (САТ) збільшується на

4,4 мм рт. ст. у чоловіків і на 4,2 мм рт. ст. у жінок на кожні зайві 4,5 кг (10 фунтів) маси тіла [19, 22].

Відомо, що надлишкова вага і ожиріння закономірно супроводжуються зниженням чутливості тканин до інсуліну та гіперінсулінемією (ГІ) [4, 22]. Визнаний на теперішній час механізм розвитку ГІ та ІР при ожирінні полягає в наступному. За ступенем збільшення маси жиру в організмі збільшуються розміри жирових клітин. Чим більше адипоцит, тим менше він чутливий до інсуліну. Відповідно менше й стримуючий вплив цього гормону на процеси ліполізу. Як результат, у крові підвищуються рівні тригліцеридів (ТГ), вільних жирних кислот, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ), тобто розвивається атерогенна дисліпідемія [4, 9, 19, 22].

Як було встановлено, ступінь вираженості ГІ та ІР залежить не лише від маси надлишкового жиру, але й від його розпо-

ділу [4]. Механізм злоякіснішого перебігу абдомінального ожиріння визначається тим, що при цій формі розподілу жиру ГІ та ІР більш виражені, ніж при гіноїдному [4, 9]. Це підтверджується даними Гінзбурга М.М. (1999), згідно з якими вміст інсуліну в плазмі у хворих з ожирінням достовірно вищий при абдомінальному розподілі жиру. У той же час рівень глюкози крові у хворих з різним типом ожиріння практично не відрізняється від контролю. Проте вищий рівень інсуліну на тлі нормального вмісту глюкози дозволяє стверджувати, що ГІ, яка спостерігається при ожирінні, пов'язана зі станом ІР тканин [4, 9, 19].

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, 7]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування β -субодиниці інсулінового рецептора. Негативним моментом у механізмі дії метформіну є незначна стимуляція анаеробного гліколізу, що може спричиняти накопичення молочної кислоти, тобто розвиток лактоацидозу [16, 17].

Останніми роками в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тiazолідиндіони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR-гамма, ядерних рецепторів, актив-

но залучених у жировий та вуглеводний обмін, регуляцію чутливості до інсуліну [2]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендогенного інсуліну [12]. На тлі прийому цих препаратів підвищується синтез інсуліну в β -клітинах підшлункової залози, збільшується маса панкреатичних острівців, підвищується синтез глікогену в печінці і знижується глюконеогенез [2, 17]. При лікуванні глітазонами знижується глікемія як натщесерце, так і після прийому їжі. Їх глікемізуюча дія супроводжується зниженням рівнів інсуліну та проінсуліну в крові. Відмічається зниження рівня ТГ [3, 16].

На теперішній час як і раніше залишаються в центрі уваги метаболітотропна, антиоксидантна та енерготропна дія тіотриазоліну [16]. Вважають, що в основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окиснювальної продукції енергії на трикарбонівій ділянці та впливу на активацію дикарбонівій ділянки), стабілізувати метаболізм клітини [2, 16]. Безперечно значення також мають адитивні та плейотропні ефекти тіотриазоліну. Встановлена здатність тіотриазоліну потенціювати ефекти базисних препаратів і зменшувати їх системну токсичність [17].

Метою справжнього дослідження є оцінка динаміки показників обміну вуглеводів у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає розиглітазон і тіотриазолін.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених задач було проліковано 93 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.

Під час візиту хворого до лікаря проводилося вивчення анамнезу, здійснювався об'єктивний огляд з вимірюванням антропометричних показників (росту, ваги), розраховувався індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою:

$$\text{ІМТ} = M / H^2,$$

де: M – маса тіла, кг;

H – ріст, м.

Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфигмоманометра фірми «Ramed», Нідерланди методом Н.С.Короткова в положенні хворого сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хвилини, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали САТ і діастолічний АТ (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 вищий 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 за вказану величину, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. У нормі через 1 годину після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень

Таблиця 1

Динаміка показників обміну вуглеводів і ліпідів при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включала метаболітотропні препарати, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, X±m

Період лікування	1 група (n=30)	2 група (n=32)	3 група (n=31)
Глікемія натщесерце (ммоль/л)			
До початку лікування	5,83±0,02	5,92±0,02	5,87±0,02
16 тижнів	5,81±0,02	5,75±0,03	5,54±0,02*
Глікемія через 2 години після навантаження глюкозою (ммоль/л)			
До початку лікування	7,99±0,03	7,97±0,03	8,07±0,03*
16 тижнів	7,93±0,02	7,67±0,03*	7,54±0,03*
Рівень інсуліну в плазмі крові (мМЕ/мл)			
До початку лікування	18,45±0,67	19,61±0,5	22,22±0,81*
16 тижнів	18,47±0,62	17,81±0,53	18,35±0,87
Індекс НОМА-IR			
До початку лікування	4,79±0,19**	5,16±0,13**	5,80±0,22 [§]
16 тижнів	4,77±0,16	4,56±0,13 [#]	4,53±0,23 [#]
Показник Hb1Ac (%)			
До початку лікування	5,73±0,03	5,78±0,02	5,77±0,02
16 тижнів	5,73±0,03***	5,68±0,02***	5,61±0,02 [§]
Рівень загального холестерину (ммоль/л)			
До початку лікування	5,8±0,1	6,9±0,1*	6,4±0,1** [#]
16 тижнів	5,4±0,1	6,3±0,1*	5,4±0,1 [#]
Рівень тригліцеридів (ммоль/л)			
До початку лікування	4,2±0,2	5,0±0,1*	5,0±0,2*
16 тижнів	3,9±0,2	4,6±0,1*	3,8±0,2 [#]
Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л)			
До початку лікування	0,95±0,02	0,95±0,02	0,87±0,03
16 тижнів	1,09±0,02	1,12±0,02	1,17±0,02*
Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л)			
До початку лікування	3,0±0,1	3,6±0,1*	3,2±0,2
16 тижнів	2,6±0,1	3,1±0,1*	2,4±0,1 [#]
Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ммоль/л)			
До початку лікування	1,92±0,08	2,29±0,03*	2,31±0,10*
16 тижнів	1,75±0,08	2,08±0,04*	1,75±0,08 [#]

Примітки:

- 1) * позначені показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від 1-ої групи у відповідний період;
- 2) # позначені показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників до лікування;
- 3) [§] позначені показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від 2-ої групи у відповідний період;
- 4) ** позначені показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від 3-ої групи у відповідний період.

глюкози через 2 години вище або дорівнює 7,8 ммоль/л, говорять про порушення толерантності до глюкози (ПТГ). У хворих, 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 в крові визначали за допомогою

імуноферментного методу (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франція) за допомогою набору «Insulin ELISA». Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс НОМА-IR. Значення показника НОМА-IR, який дає числову оцінку рівня IR, вищий, ніж 2,7-3. Показник глікозильованого гемоглобіну (Hb1Ac) визначався методом високо-

швидкісної рідинної хроматографії на початку та наприкінці (16 тижнів) лікування. Референтні показники склали 4,8-5,9%.

Для оцінки стану обміну ліпідів визначали рівень загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові методом Ілька, заснованому на реакції Лібермана-Бурхардта; рівень ТГ; вміст ЛПВЩ визначали методом Бур-

Таблиця 2

Динаміка зміни індексу маси тіла (кг/м²) при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включала метаболітотропні препарати, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю

Групи	ІМТ до початку лікування, $\bar{X} \pm m$	ІМТ через 16 тижнів лікування, $\bar{X} \pm m$	Зміна ІМТ, \bar{X} (95% ВІ)
1 група (n=30)	31,9±0,3	31,9±0,3	-0,05 (-0,15 ÷ 0,05)
2 група (n=32)	32,1±0,3	31,7±0,3	-0,42 (-0,51 ÷ 0,32)
3 група (n=31)	32,5±0,3	31,3±0,3	-1,21 (-1,36 ÷ 1,07)

штейна, потім розраховували показники ЛПНЩ, ЛПДНЩ; розраховували індекс атерогенності (ІА).

До початку проведення фармакотерапії хворі були розподілені на 3 групи: групу 1 склали 30 пацієнтів; групу 2 – 32; групу 3 – 31. Розподіл хворих на групи здійснювався наступним чином: до групи 3 залучали хворих з найбільш високими показниками глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР, ЛПДНЩ і ІА. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагомий фактор, який ускладнює перебіг ГХ. Групу 1 склали пацієнти з найменш значущими рівнями цих показників, а інші

склали групу 2. Таким чином, найменш значущі прояви ІР і порушень обміну ліпідів були в групі 1, найбільші – у групі 3, а у групі 2 ці порушення мали середнє значення. Хворі групи 1 отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл у дозі 5-10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі групи 2 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); хворі групи 3 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на

один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом). Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів.

Для представлення результатів дослідження наводяться значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилка середнього (m). Для порівняння середніх значень трьох вибірок використовували: дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) та методи множинних порівнянь [14]. Для визначення динаміки зміни показників використовувалися критерії порівнянь для пов'язаних вибірок: критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу), Т-критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального). Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для виявлення кореляційного зв'язку між ознаками розраховувався парний коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Розрахунки проводилися у статистичному пакеті Medstat [14].

Результати та їх обговорення

У табл. 1 наведені дані про зміни показників обміну вуглеводів і ліпідів у хворих на ГХ, асоційовану з ІР, які отримували стандартну антигіпертензивну (периндоприл + кандесартан) фармакотерапію (група 1) і фармакотерапію, що додатково до стандартної включала розиглітазон (група 2) і розиглітазон + тіотриазолін (група 3) протягом 16 тижнів.

У табл. 2 наведена динаміка зміни ІМТ для хворих трьох груп лікування. При проведенні аналізу встановлено, що як до проведення терапії, так і через 16 тижнів лікування стати-

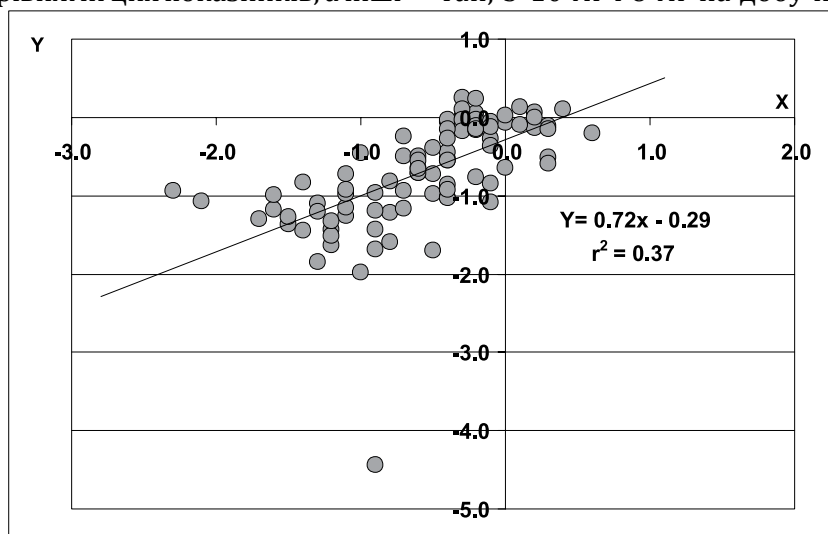


Рис. 1. Поле кореляції у координатах: зміна НОМА-ІР через 16 тижнів лікування (вісь X) – зміна ІМТ через 16 тижнів лікування (вісь Y). На графіку наводиться рівняння лінійної регресії

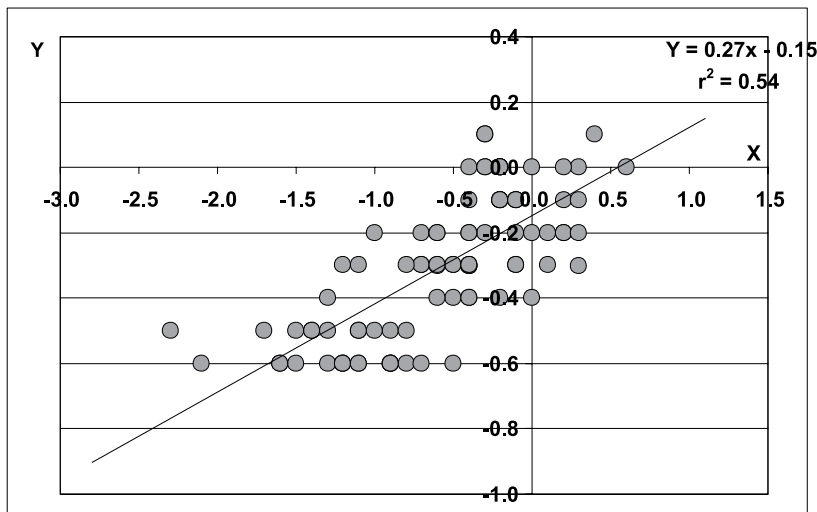


Рис. 2. Поле кореляції у координатах: зміна рівня глюкози через 2 год (ммоль/л) через 16 тижнів лікування (вісь X) – зміна ІМТ через 16 тижнів лікування (вісь Y). На графіку наведено рівняння лінійної регресії

стично значимих відмінностей ІМТ між групами не виявлено (за результатами дисперсійного аналізу $p=0,34$ і $p=0,41$, відповідно). В той же час слід зазначити, що якщо для першої групи не було виявлено статистично значимої зміни ІМТ, $\Delta = \text{ІМТ}$ (через 16 тижнів лікування) – ІМТ (до лікування), $\Delta_1 = -0,05$ (95% ВІ $-0,15 \div 0,05$), то у пацієнтів 2-ої групи слід зазначити зниження ІМТ, $\Delta_2 = -0,42$ (95% ВІ $-0,51 \div -0,32$), у пацієнтів 3-ї групи визначалося найбільше ($p<0,05$) зниження ІМТ, $\Delta_1 = -1,21$ (95% ВІ $-1,36 \div 1,07$).

Для з'ясування зв'язку між зниженням ІМТ і зміною показників, що характеризують стан хворих, був використаний метод кореляційного аналізу [14]. Був виявлений також слабкий позитивний лінійний кореляційний зв'язок між зміною ІМТ і зміною рівня альдостерону ($r=0,33$, $p<0,05$) протягом 16 тижнів лікування, позитивний лінійний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості між зміною ІМТ і зміною ІА, ТГ, рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР ($r=0,53$, $r=0,57$, $r=0,57$, $r=0,61$, відповідно, при $p<0,05$) протягом

16 тижнів лікування. Виявлений також міцний позитивний лінійний кореляційний зв'язок між зміною ІМТ і рівня глюкози через 2 год ($r=0,74$, $p<0,05$) протягом 16 тижнів лікування. Як приклад, на рис. 1 наведено поле кореляції в координатах зміна ІМТ ÷ зміна індексу НОМА-ІР. На рис. 2 наведено поле кореляції в координатах зміна ІМТ ÷ зміна рівня глюкози через 2 год.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів першої групи не було виявлено статистично значимої зміни ІМТ в процесі лікування $\Delta_1 = -0,05$ (95% ВІ $-0,15 \div 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи слід зазначити зниження ІМТ $\Delta_2 = -0,42$ (95% ВІ $-0,51 \div -0,32$), у пацієнтів 3-ї групи спостерігалось найбільше ($p<0,05$) зниження ІМТ $\Delta_1 = -1,21$ (95% ВІ $-1,36 \div 1,07$).

2. Встановлений позитивний лінійний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості між зміною ІМТ і зміною ІА, ТГ, рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР ($r=0,53$, $r=0,57$, $r=0,57$, $r=0,61$, відповідно, при $p<0,05$) протягом 16 тижнів лікування. Виявлений також міцний позитивний лінійний кореляційний зв'язок між зміною ІМТ і зміною рівня глюкози через 2 год ($r=0,74$, $p<0,05$) протягом 16 тижнів лікування.

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. // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 9-11.
3. Гринь В.К., Нальотова О.М. // Клінічна 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., Виллевалде 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. Кукес 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. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. – Запорожье, 2007. – 309 с.
16. Мамедов М.Н. // Кардиол. – 2004. – №4. – С. 95-100.
17. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. // Consilium medicum. – 2006. – №5. – С. 320-324.
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.

ДИНАМІКА ЗМІН АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Т.Д.Бахтеева

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; стандартна фармакотерапія; розиглітазон; 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 провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії (ГІ) та супутніх метаболічних порушень. У статті представлені власні дані про вплив метаболитотропних лікарських засобів (розиглітазону та тіотриазоліну), які були включені до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан), на зміни індексу маси тіла (ІМТ) у хворих на ГХ, асоційовану з ІР. Найбільш суттєвий вплив на зниження ІМТ має включення до комбінації периндоприл + кандесартан розиглітазону+тіотриазоліну (3 група хворих), що проявляється його більш вираженим зниженням ($p<0,05$) після лікування впродовж 16 тижнів, ніж у хворих інших груп. У хворих 3 групи встановлено міцний позитивний лінійний кореляційний зв'язок між зміною ІМТ і зміною глікемії через 2 години після навантаження глюкозою ($r=0,74$, $p<0,05$).

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Т.Д.Бахтеева

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Ключевые слова: артериальная гипертензия; инсулинорезистентность; стандартная фармакотерапия; розиглитазон; титотриазолин

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. В статье представлены собственные данные о влиянии метаболитотропных лекарственных средств (розиглитазона и титотриазолина), которые были включены в стандартную антигипертензивную фармакотерапию (периндоприл + кандесартан), на изменения индекса массы тела (ИМТ) у больных ГХ, ассоциированной с ИР. Наиболее существенное влияние на снижение ИМТ дает включение в комбинацию периндоприл + кандесартан розиглитазона + титотриазолина (3 группа больных), что проявляется более выраженным его снижением ($p<0,05$) после лечения на протяжении 16 недель, чем у больных других групп. У больных 3 группы выявлена высокая позитивная линейная корреляционная связь между изменением ИМТ и изменением гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой ($r=0,74$, $p<0,05$).

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.
E-mail: kf.dnmu@gmail.com.

Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 19.10.2012 р.

УДК 616.379-008.64:616.12-008.46-005.4-085-036.8

ЕФЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ, ПОЄДНАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ю.В.Родіонова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет; кардіогемодинаміка; триметазидин

THE COMPLEX TREATMENT EFFECTS ON CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

Yu. V. Rodionova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Key words: chronic heart failure; coronary heart disease; diabetes mellitus; cardiohemodynamics; trimetazidine

The problem of drug therapy of patients with chronic heart failure of ischemic origin associated with diabetes mellitus on the background of dyssynchrony has been considered. Dynamics of parameters of glycemic control, electrocardiogram (ECG), echocardiography, exercise test under the influence of trimetazidine treatment has been studied. The data concerning the effect of trimetazidine on specific ECG abnormalities in patients with chronic heart failure with diabetes are given. It has been shown that trimetazidine has a positive effect on myocardial contractility and the coronary blood flow in patients with this profile. It has been proven that trimetazidine is one of some cytoprotective agents that can be used as an additional tool in the treatment of chronic heart failure developed on the background of type II diabetes mellitus, and it has an important advantage – the anti-anginal activity in these patients.

Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) II типу складає біля 12% [11]. Фактори ризику ХСН (гіпертензія, ранній атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка) частіше зустрічаються і більш виражені в діабетичній популяції, що робить істотний внесок у ранній розвиток і швидке прогресування серцевої недостатності (СН). Цукровий діабет є найважливішим фактором ризику розвитку та важкого перебігу ХСН, що було наочно показано в дослідженні BEST [1, 8]. При порушеннях вуглеводного обміну спостерігається зміна метаболічних процесів у кардіоміоцитах, що виявляється в порушенні поглинання глюкози клітинами міокарда і призводить до зниження їх енергетичного потенціалу [3]. Для ЦД характерне значне підвищення концентрації вільних жирних кислот, що призводить до ще більш

значного порушення засвоєння глюкози. Ці біохімічні процеси відбуваються на тлі надмірного утворення вільних радикалів, що чинять шкідливу дію на серцевий м'яз. Підвищення ризику кардіальної смерті при ЦД більш ніж на 20% обумовлене зниженням контрактильної функції серця [7].

Диссинхронію, що діагностують на ЕКГ, розглядають як індекс зростання захворюваності і незалежний фактор ризику смертності у хворих на ХСН [6]. Симпатичний тонус, зв'язок збудження-скорочення та фіброз міокарда можуть бути причиною порушення динаміки QT у хворих з СН. QTc (корегований QT) і QTcd (корегована дисперсія інтервалу QT за Базеттом) є показниками гетерогенності реполяризації міокарда та електричної нестабільності [9, 12]. Потенціал дії є подовженим, і реполяризація затримується у пацієнтів з СН. Нестабільна репо-

ляризація шлуночків може сприяти розвитку шлуночкової тахікардії та фібриляції.

Є дані про превентивний вплив триметазидину на формування експериментальної СН, а також його сприятливу дію на метаболізм декомпенсованого міокарда і прогресування СН. В умовах експериментального моделювання СН триметазидин поліпшував утилізацію кисню мітохондріями і зменшував утворення вільних радикалів у міокарді.

Виходячи з вищенаведеного, такі ефекти триметазидину, як інгібування окиснення жирних кислот, здатність зменшувати внутрішньоклітинний ацидоз і акумуляцію в клітині іонів Ca^{2+} , відновлювати енергетичний баланс клітини і зменшувати утворення вільних радикалів, селективна дія (пригнічення) довголанцюгових 3-кетואцил-КоА-тіолази, пряма дія на ішемізований міокард, що веде до більш раціонального використання кисню [5], виглядають вельми привабливо з точки зору

Таблиця 1

Динаміка показників при лікуванні хронічної серцевої недостатності з цукровим діабетом II типу

Показники	1 група, n=42		2 група, n=37	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кінцевий систолічний розмір, см	5,1±0,36	4,6±0,31	4,8±0,3	4,42±0,27
Кінцевий діастолічний розмір, см	6,2±0,35	5,8±0,32	6,3±0,4	5,7±0,3
Ударний об'єм, см ³	94,4±5,7	89,3±5,1	92,6±5,8	87,4±5,2
Фракція викиду, %	47,3±3,1	51,2±2,8	46,7±2,3	50,4±2,7
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	131,2±6,5	127,4±5,3	128,7±6,3	126,4±5,6
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	81,6±3,8	78,1±3,2	80,4±3,7	76,7±3,4
Частота серцевих скорочень, уд./хв	82,5±3,7	78,6±3,2	83,7±3,6	79,2±3,1
HbA1c, %	7,8±0,31	7,6±0,17	7,7±0,23	7,3±0,19
Частота нападів/доб	3,6±0,24	3,2±0,21	3,7±0,22	2,9±0,19*
Пігулки нітрогліцерину/д	3,4±0,38	2,8±0,32	3,3±0,28	2,7±0,21
Тест з 6-хв ходінням/м	237±14	259±15*	248±16	283±18*

Примітка: * показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників до початку лікування.

можливості впливу на універсальні порушення, характерні для декомпенсованого серця.

Все викладене свідчить про те, що є передумови для використання такого міокардіального цитопротектора, як триметазидин у хворих, які страждають на ХСН, що розвинулася на тлі ІХС та ЦД. Триметазидин згідно з сучасними рекомендаціями [4] є одним з небагатьох цитопротекторів, який може бути призначений додатково до основних засобів лікування хворих на ХСН.

Метою даного дослідження була оптимізація медикаментозних підходів до лікування хворих на ХСН II-III ФК, що розвинулася на тлі ІХС та ЦД II типу на підставі вивчення клінічних, кардіогемодинамічних та біохімічних показників.

Матеріали та методи

Обстежено 79 пацієнтів. У дослідження включили хворих із застійною СН II-III ФК (NYHA), діагностовану ІХС (перенесений інфаркт міокарда, стенокардія), компенсований ЦД II-го типу, фракція вигнання менше 50%. У всіх пацієнтів було діагностовано електричну диссинхронію ($QRS > 120$ мс). Хворих розподілили на 2 групи: 1 група – 42 хво-

рих, які отримували стандартну терапію, 2 група – 37 хворих, до стандартної терапії яких додали триметазидин. Стандартна терапія включала: інгібітори ренінагіотензинової системи, діуретики, β -адреноблокатори і лікування ЦД (дієта, цукрознижувальні препарати і/або інсулін). У 2 групі, де був доданий триметазидин, його середня добова доза становила 70 мг/добу (по 35 мг 2 рази на день), який призначався протягом 4 міс. Нітрогліцерин хворі приймали, якщо у них розвивалися напади стенокардії. Обидві групи були порівняні за статтю, віком, індексом маси тіла, класом ХСН за NYHA. Досліджувався глікемічний контроль з визначенням глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Серед інструментальних методів обстеження використовувалися ЕКГ, ЕхоКГ, добове моніторування ЕКГ, визначення артеріального тиску, тест з 6-хвилинного ходіння.

Інтервал QT вимірювали у кожному відведенні від початку комплексу QRS: від початку хвилі Q, записи зубця T у відведенні з чітким визначенням закінчення T-хвилі або від початку хвилі R, якщо хвиля Q відсутня. Термінал напису зубця T визначався як повернення до ви-

хідних TP. Коли була присутня U хвиля, інтервал QT вимірювали в найнижчому рівні кривої між T і U хвилями. QTcd визначається як різниця між максимальним і мінімальним інтервалом QTc, вимірюється в мілісекундах в будь-якому з вимірюваних відведень ЕКГ. QTc і QTcd були виміряні в початковому стані і третьому місяці дослідження.

Результати та їх обговорення

У хворих на тлі стандартної терапії з додаванням триметазидину було встановлено, що препарат сприяв зменшенню відчуття слабкості, поліпшенню загального самопочуття, незначному збільшенню толерантності до фізичних навантажень (при виконанні тесту 6-хвилинної ходьби було показано, що відстань, яку проходили хворі, збільшилася з 248 ± 16 м до 283 ± 18 м ($p < 0,05$) і зниженню кількості спожитих таблеток нітрогліцерину на добу, що говорить про його помірний антиангінальний ефект) (табл. 1).

Лікування з додаванням триметазидину приводило до зменшення вираженості задишки, зниження частоти та інтенсивності нападів стенокардії.

Таблиця 2

**Динаміка інтервалу QT у хворих другої групи
з додаванням триметазидину**

Показник	До лікування	Через 4 міс. лікування	P значення
QTc (мс)	455,1±26,7	436,1±28,9	<0,05
QTcd (мс)	65,6±5,1	56,2±6,1	<0,05

При прийомі триметазидину істотно не змінювалася частота серцевих скорочень і рівень артеріального тиску, зменшувалися розміри порожнини лівого шлуночка в систолу, діастолу. Окрім того, в обстежених, які приймали триметазидин, відзначалося деяке збільшення фракції викиду. Чотиримісячна терапія з додаванням триметазидину викликала поліпшення скорочувальної функції міокарда (за даними ЕхоКГ).

Виявлено відчутну відмінність у зміні рівня HbA1c від вихідного рівня до рівня після 4-місячного лікування при додаванні дози 70 мг/доб триметазидину в порівнянні з групою зі стандартним лікуванням. У 2 групі досягнуто важливе зниження HbA1c 7,7±0,23% до 7,3±0,19%, в той час як у 1 групі не відмічено подібного рівня змін HbA1c 7,8±0,31% до 7,6±0,17%. Була помітна тенденція поліпшення глікемічного контролю в 2 групі триметазидину в порівнянні з 1 групою, хоча не досягла статистичної значущості. Цей результат був визначений на різних базових рівнях HbA1c

між двома групами і, отже, не забезпечував абсолютного доказу його диференціального впливу на контроль глікемії між цими групами. Важливим результатом цього дослідження є те, що використання триметазидину не погіршує контроль глікемії.

Суворий контроль глікемії має важливе значення в лікуванні пацієнтів з ЦД. Велике проспективне дослідження діабету, проведене в Великій Британії, показало, що зниження HbA1c на 6% значно зменшує мікро- і макросудинні ускладнення і смертність, пов'язані з ЦД II типу, в тому числі систолічну СН. Виявлено, що поганий глікемічний контроль пов'язаний зі збільшенням частоти СН, госпіталізації і смертності [10].

Диссинхронна активація при патологічних станах міокарда призводить до несприятливого впливу на його насосну функцію за рахунок як внутрішньо-, так і міжшлуночкової диссинхронії, викликаючи уповільнення скоротливості і зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ. В цілому, по обстежених хворих як QTc, так і QTcd значно зменши-

лися на четвертому місяці (436,1±28,9 мс та 56,2±6,1 мс) порівняно з вихідними значеннями (455,1±26,7 мс і 65,6±5,1 мс) (табл. 2).

Ми виявили, що стандартна терапія з триметазидином покращує параметри QTc і QTcd у пацієнтів із систолічною СН. Оскільки не було ніяких істотних змін ФВ лівого шлуночка і функціонального класу за NYHA, це означає, що зміни QT швидше за все виникали в результаті впливу препарату на частоту серцевих скорочень і артеріального тиску, а не за рахунок зменшення СН.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив стандартної терапії з включенням триметазидину на показники кардіогемодинаміки, переносимість фізичних навантажень у хворих на ХСН, що розвинулася на тлі ІХС та ЦД і вони в значній мірі узгоджуються з даними, отриманими іншими авторами [2].

ВИСНОВКИ

1. Додавання триметазидину до стандартної терапії хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з цукровим діабетом чинить позитивний вплив на перебіг захворювання, сприяє поліпшенню кардіогемодинамічних показників.

2. Триметазидин поліпшує переносимість фізичних навантажень у хворих із хронічною серцевою недостатністю з цукровим діабетом, а також знижує виразність ангінозного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атрощенко Є.С. // Серцева недостатність. – 2008. – Т. 9, №6. – С. 300-303.
2. Ватутін Н.Т., Калінкіна Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко І.Н. // Укр. кардіол. журн. – 2012. – №2. – С. 92-99.
3. Деякі невирішені питання хронічної серцевої недостатності / Під ред. С.Н.Терещенко. – М.: Міклош, 2007. – 224 с.
4. Національні рекомендації ВНОК і ОССН з діагностики та лікування ХСН // Серцева недостатність. – 2010. – Т. 11, №1. – С. 3-62.
5. Терещенко Н., Голубев А. // Кардіол. – 2003. – Т. 43, №12. – С. 106-110.
6. Badano L.P., Gaddi O., Peraldo C. et al. // Europace. – 2007. – Vol. 9. – P. 41-47.
7. De Groote P., Lamblin N., Mouquet F. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, №8. – P. 656-662.
8. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, №5. – P. 914-922.

9. Haigney M.C., Zareba W., Gentlesk P.J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1481-1487.
10. Iribarren C., Karter A.J., Go A.S. et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2668-2673.
11. MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1224-1240.
12. Vrtovec B., Delgado R., Zewail A. et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1764-1769.

ЕФЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ, ПОЄДНОНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ю.В.Родионова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет; кардіогемодинаміка; триметазидин

Розглянуто проблему медикаментозної терапії хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, поєднану з цукровим діабетом II типу на фоні диссинхронії. Вивчено динаміку показників глікемічного контролю, показників електрокардіограми (ЕКГ), ЕхоКГ, тесту фізичного навантаження під впливом лікування з додаванням триметазидину. Наведені дані про дію триметазидину щодо специфічних змін на ЕКГ у хворих на хронічну серцеву недостатність з цукровим діабетом. Показано, що цитопротектор триметазидин справляє позитивний вплив на скорочувальну функцію міокарда і коронарний кровотік у хворих даного профілю. Вказується, що триметазидин – один з небагатьох цитопротекторів, який може використовуватися як додатковий засіб у комплексній терапії хворих на хронічну серцеву недостатність, яка розвинулася на фоні цукрового діабету II-го типу з важливою перевагою – антиангінальною дією у цих хворих.

ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ю.В.Родионова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; кардиогемодинамика; триметазидин

Рассмотрена проблема медикаментозной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, сочетанной с сахарным диабетом II типа на фоне диссинхронии. Изучена динамика показателей гликемического контроля, показателей электрокардиограммы (ЭКГ), ЭхоКГ, теста физической нагрузки под влиянием лечения с добавлением триметазидина. Приведены данные о действии триметазидина относительно специфических изменений на ЭКГ у больных с хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом. Показано, что цитопротектор триметазидин оказывает положительный эффект на сократительную функцию миокарда и коронарный кровоток у больных данного профиля. Доказано, что триметазидин – один из немногих цитопротекторов, который может использоваться как дополнительное средство в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности, развившейся на почве сахарного диабета II типа с одним важным преимуществом – антиангинальным действием у этих больных.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (57) 343-12-98.
E-mail: rod.ka@mail.ru.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 29.10.2012 р.

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7

ОЦІНКА МОЖЛИВОГО КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

В.К.Гринь, С.М.Лящук*, О.С.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького
Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України*

Ключові слова: аліскірен; небіволол; комбіноване застосування; хімічна взаємодія; комплексоутворення; молекулярна динаміка; фармакологічний аналіз

ESTIMATION OF THE POSSIBLE COMPLEX FORMATION UNDER COMBINED APPLICATION OF ALISKIREN AND NEBIVOLOL IN HYPERTENSION

V.K.Grin, S.M.Lyashchuk*, O.S.Nalyotova

*Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Institute of Physico-organic Chemistry and Coal Chemistry named after L.M.Litvinenko at NAS of Ukraine**

Key words: aliskiren; nebivolol; combined application; chemical interaction; complex formation; molecular dynamics; pharmacological analysis

A possibility of pharmacological control of activity of sympathetic and renin-angiotensin systems in arterial hypertension determines the perspective of the combined application of aliskiren and nebivolol. To solve the question about the possibility of the combined application of medicines it is necessary to have information concerning their possible chemical interaction or the absence of such interaction. There is no chemical interaction of preparative (protonated) forms of aliskiren and nebivolol (the corresponding cations) in the aqueous medium – the solvate-separated unstable complex, which is characterized by the considerable fluctuations of total energy and interatomic distances, is formed. The molecular-dynamic modeling in the aqueous medium (the solvate includes 256 molecules of water) at 37°C testifies to the presence of the mixture of initial substances, which do not react with each other under these conditions.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільшою в історії людства пандемією, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності. Поширеність АГ у світі серед дорослого населення складає від 450 до 900 млн осіб (30-40%), в Україні – майже 12 млн хворих (30% дорослого населення) [3, 4]. Майже у 90% випадків причину АГ встановити неможливо. Наразі йдеться про ідіопатичну (первинну або есенціальну) гіпертензію, а саме про гіпертонічну хворобу (ГХ) [6, 8].

Адекватна фармакотерапія АГ завжди була непростим завданням, що обумовлено чисельністю різних клініко-патогенетичних варіантів АГ, великою кількістю антигіпертензивних

лікарських засобів (АГЛЗ) із всілякими механізмами дії і неможливістю прогнозування ефективності того або іншого лікарського засобу (ЛЗ) [5, 7]. Комбіноване вживання АГЛЗ підвищує ефективність фармакотерапії за рахунок впливу на різні патогенетичні механізми підтримки АГ [5, 9, 12].

Надзвичайне значення симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем у патогенезі ГХ, розвитку органних уражень (тонус судин і рівень артеріального тиску (АТ), ремоделювання судинної стінки та серцевого м'яза, вплив на механізми розвитку та прогресування атеросклерозу, гломерулосклерозу та інших порушень), обумовлених нею, мають

модулятори активності САС і РАС, які вже понад 40 років є одними з найбільш використовуваних ЛЗ при первинній та вторинній АГ [1, 7, 11, 14].

Фармакологічний контроль стану РАС забезпечується трьома групами ЛЗ: інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторами ангіотензинових рецепторів 1 типу (БАР) та інгібіторами реніну. Головний очікуваний результат вживання цих ЛЗ – зменшення негативного впливу основного ефектора РАС – ангіотензину II (АТ II). Каскад його синтезу з ангіотензиногену (АТГ) запускає ренін, що вивільняється юктагломерулярним апаратом (ЮГА) нирок. Ангіотензин I (АТ I), що утворився з АТГ за участю АПФ, трансформується в «ключову» сполуку – АТ II [13].

Тривале вживання ІАПФ і БАР призводить до розвитку «ефекту вислизання» («escape phenomenon») – зниження ефективності антигіпертензивного та

В.К.Гринь – академік Національної академії медичних наук України, доктор мед. наук, професор, директор Інституту невідкладної та відновлювальної хірургії НАМН України, завідувач кафедри загальної практики, сімейної медицини Донецького медичного університету ім. М.Горького

С.М.Лящук – канд. хім. наук, старший науковий співробітник Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України (м. Донецьк)

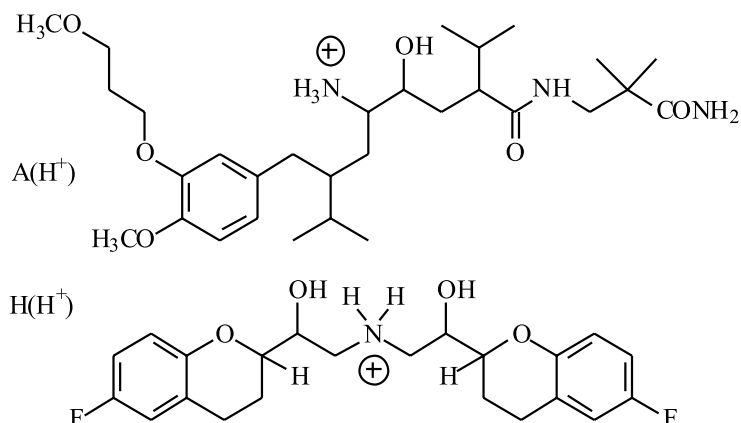


Рис. 1. Препаративні протоновані ($A(H^+)$, $H(H^+)$) форми аліскірену і небівололу

органопротективного ефектів. У розвиток цього ефекту, поза сумнівом, вносить вклад механізм негативного зворотного зв'язку, який реалізується через пряму дію АТ II на ЮГА [7, 13, 16].

Контроль активності РАС за рахунок зниження синтезу реніну ЮГА може здійснюватися також при використанні β -адреноблокаторів (β -АБ). У цьому плані великий інтерес становить ефективний АГЛЗ – небіволол, який має виняткову селективність до β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР). До теперішнього часу не робилася спроба комбінованого вживання аліскірену та небівололу. Така комбінація може дати добрий результат у хворих на ГХ при вживанні цих ЛЗ в мінімальних дозах [1, 11, 12, 14].

Відомо, що першим етапом при постановці завдання дослідження можливості комбінованого використання будь-яких лікарських засобів є виключення ймовірності їх хімічної взаємодії. Якщо взаємодія призводить до утворення нових сполук (відбувається хімічна реакція), то комбіноване використання таких лікарських засобів неможливе, оскільки фармакологічні властивості нових сполук, що утворюються, у більшості випадків невідомі. Крім того, при цьому не виключена ймовірність утворення сполук і метаболітів, що мають токсичні властивості.

Якщо взаємодія лікарських субстанцій – компонентів ком-

бінованого препарату не призводить до утворення міцних ковалентних хімічних зв'язків між ними, а закінчується лише утворенням слабких комплексів з водневими зв'язками та електростатичними силами, то такі комплекси повинні легко розпадатися (дисоціювати) у водному середовищі при звичайній температурі на вихідні компоненти. Подібна взаємодія не є перешкодою для комбінованого застосування лікарських засобів.

В останні роки для дослідження взаємодії органічних молекул у практиці біохімічних і фармакологічних досліджень широко використовуються методи квантової хімії і молекулярної динаміки [10, 15, 17, 18]. Вони допомагають вирішенню питань описання існуючих молекулярних систем, комплексів органічних, біологічно активних сполук і прогнозування їх властивостей. Зокрема, за допомогою цих методів досліджують взаємодію окремих компонентів усередині комплексів і кількісно оцінюють силу такої взаємодії.

Мета дослідження полягала в обґрунтуванні можливості комбінованого застосування інгібітора реніну (аліскірену) і β_1 -АБ (небівололу) шляхом молекулярно-динамічного моделювання поведінки комплексу аліскірен//небіволол, оцінки сили взаємодії компонентів у водному се-

редовищі при температурі 37°C із застосуванням методу молекулярної динаміки на основі квантово-хімічних розрахункових схем.

Матеріали та методи

Для встановлення можливості хімічних реакцій і сили міжмолекулярної взаємодії між протонованими формами (катионами) аліскірену і небівололу, які входять до складу лікарських препаратів, був використаний підхід, що базується на спільному застосуванні методів квантової хімії і молекулярної динаміки. При цьому проводилася оцінка енергії внутрішньо- і міжмолекулярних взаємодій у комплексах, утворених вихідними молекулами як при відсутності розчинника, так і у водному середовищі.

Кількісна оцінка сили взаємодії досліджуваних молекул проводилася шляхом розрахунку просторової будови, електронних і енергетичних параметрів молекул аліскірену і небівололу, а також їх комплексів з використанням напівемпіричного квантово-хімічного методу PM7 [19], оптимізованого для розрахунку складних органічних молекул, у тому числі біологічно активних, їх міжмолекулярних комплексів і реалізованого у програмі MOPAC-2012 [20]. Для контролю процесу розрахунку і візуалізації результатів використовували програму Facio-16.4.1 [21].

Для визначення найбільш енергетично вигідних конформерів, що надалі були використані в молекулярно-динамічних розрахунках, проводилася повна оптимізація геометрії досліджуваних молекул (протонованих аліскірену і небівололу) у рамках підходу ОХФ (обмеженого Хартрі-Фока). При цьому аналізувались усі стаціонарні точки на ППЕ (поверхні потенційної енергії). Критерій збіжності ССП (самоузгодженого поля) дорівнював 0,00001. Для пошуку

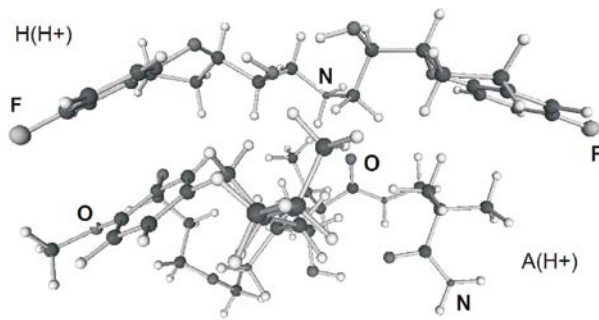


Рис. 2. Структура комплексу $A(H^+)/H(H^+)$ без врахування впливу розчинника, оптимізована у квантово-хімічному наближенні РМ7

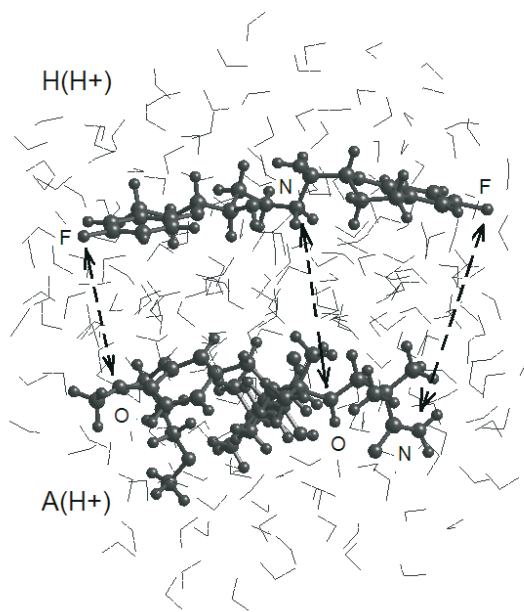


Рис. 3. Структура сольватованого комплексу (256 молекул води) $(A(H^+)/H(H^+))_{SOLV}$, оптимізована методом РМ7. Стрілками показані пари атомів, зміни відстані між якими вивчалися у молекулярно-динамічному експерименті

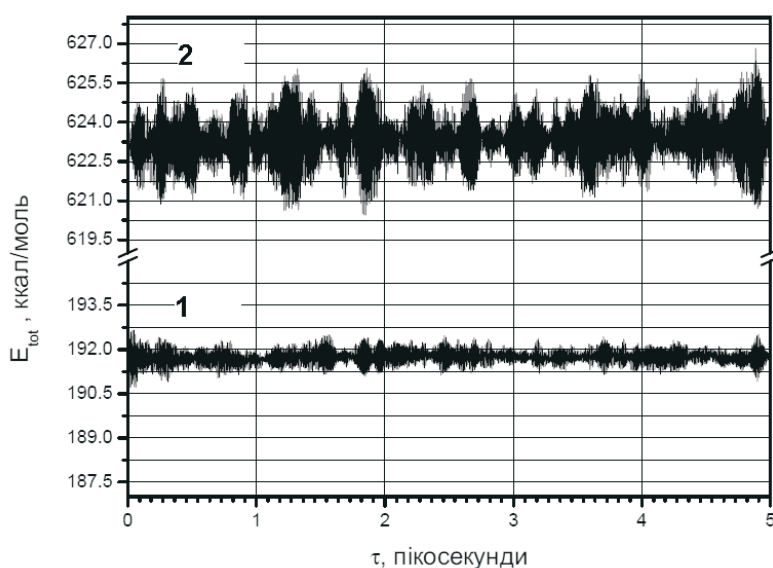


Рис. 4. Молекулярно-динамічні траєкторії зміни повної енергії несольватованого $(A(H^+)/H(H^+))$ (траєкторія 1) і сольватованого $(A(H^+)/H(H^+))_{SOLV}$ (траєкторія 2) комплексів при 37°C

мінімумів на ППЕ застосовували алгоритм Полака-Рібера при градієнті 0,001 ккал/(Å·моль).

Геометрію найбільш енергетично вигідних конформерів досліджених молекул використовували як стартову для моделювання та оптимізації структури комплексів, що утворюються, – при відсутності розчинника і у водному середовищі (сольватній системі, що включає 256 молекул води), а також у молекулярно-динамічному моделюванні комплексів (при температурі 310К (37°C), тривалості запису молекулярно-динамічної траєкторії (МДТ) 5-10 пікосекунд (пс), з кроком інтегрування 0,001 пс).

Результати та їх обговорення

До складу лікарських препаратів входять протоновані форми (катиони) аліскірену ($A(H^+)$) і небівололу ($H(H^+)$) (застосовують, відповідно, аліскірену геміфумарат і небівололу гідрохлорид), оскільки це приводить до сильного збільшення розчинності їх у воді та підвищує всмоктуваність у шлунково-кишковому тракті. На рис. 1 показано, що у складі кожної молекули є тільки одна аміногрупа, що може бути протонованою.

Оскільки обидві молекули позитивно заряджені у діапазоні $pH \approx 6-8$, то сили електростатичного відштовхування перешкоджають їх зближенню на відстань, необхідну для взаємодії відповідних молекулярних орбіталей з подальшим утворенням ковалентних зв'язків.

Однак, присутність у складі обох молекул функціональних груп, здатних до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків (CH_3O- ; $-O-$; $-OH$; $C=O$; $-CONH-$; $-CONH_2$; $-NH_2$; $-NH-$), навпаки, сприяє зближенню молекул, у результаті чого утворюється слабкий комплекс $A(H^+)/H(H^+)$, структура якого, оптимізована в напівемпіричному квантово-хімічному наближенні РМ7, представлена на рис. 2.

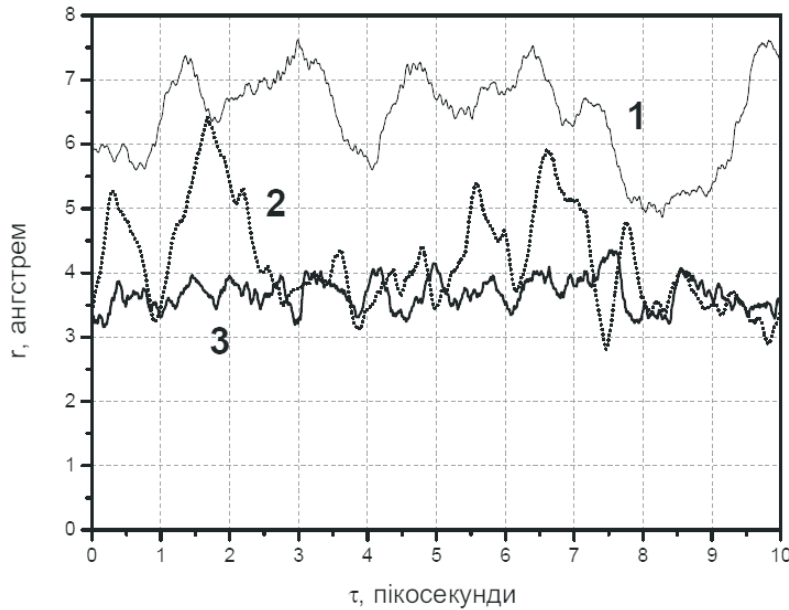


Рис. 5. Флуктуаційні зміни міжатомних відстаней між контрольними парами атомів ($r(\text{F}\cdots\text{O})$ (крива 1), $r(\text{N}\cdots\text{O})$ (крива 2) і $r(\text{F}\cdots\text{N})$ (крива 3)) у комплексі $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))$ при 37°C

Енергія дисоціації комплексу (3,29 ккал/моль) відповідає одному водневому зв'язку [9], а відстані між атомами окремих компонентів в області «контакту» становлять 3-7 Å, що значно перевищує довжину ковалентного зв'язку (приблизно 1,3-1,7 Å). Ці факти свідчать про лабільність досліджуваного комплексу і його здатність до дисо-

ціації (розпаду) на вихідні компоненти.

Результати розрахунків свідчать, що катіони $\text{A}(\text{H}^+)$ і $\text{H}(\text{H}^+)$, а також їх комплекс мають високі дипольні моменти ($\mu = 8-11$ Д). Це повинно призводити до сильної взаємодії їх з молекулами води у розчині (сольватації) і сприяти дисоціації комплексу на окремі компоненти.

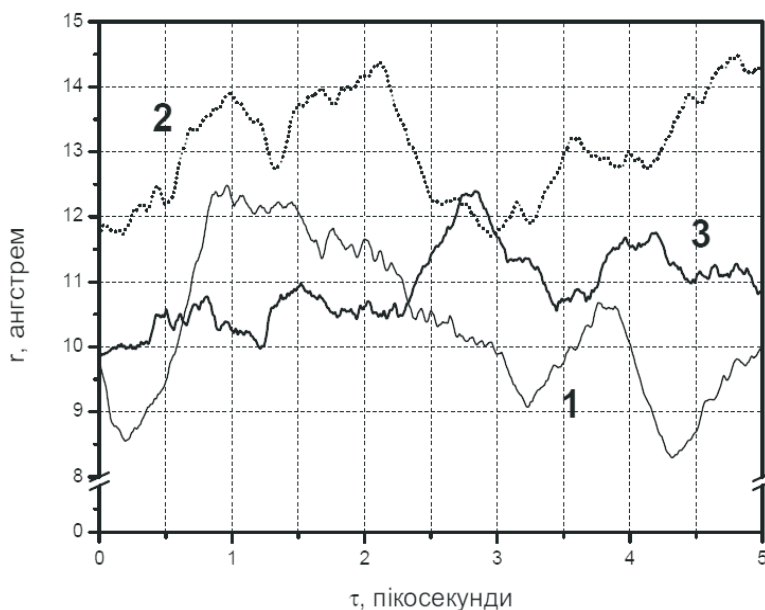


Рис. 6. Флуктуаційні зміни міжатомних відстаней між контрольними парами атомів ($r(\text{F}\cdots\text{O})$ (крива 1), $r(\text{N}\cdots\text{O})$ (крива 2) і $r(\text{F}\cdots\text{N})$ (крива 3)) у комплексі $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))_{\text{SOLV}}$ при 37°C

Дійсно, результати розрахунку у наближенні PM7 такого комплексу, оточеного сольватною оболонкою з 256 молекул води $((\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))_{\text{SOLV}})$, свідчать про сильне зростання відстані між окремими компонентами. Крім того, між молекулами $\text{A}(\text{H}^+)$ і $\text{H}(\text{H}^+)$ утворюється широкий «прошарок» з молекул води, що перешкоджає їх зближенню, як показано на рис. 3.

Для більш детального вивчення і порівняння властивостей комплексів $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))$ і $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))_{\text{SOLV}}$ був застосований метод молекулярної динаміки [18], у якому вивчається обертальний і поступальний рух молекул, а також внутрішньомолекулярні рухи: коливання атомів і атомних груп, конформаційні перебудови, обертання окремих молекулярних фрагментів. При цьому тимчасова еволюція системи взаємодіючих атомів або часток відслідковується інтегруванням їх рівнянь руху.

Як показано на рис. 4, значення повної енергії (E_{tot}) комплексів, що включає потенційну і кінетичну енергію, при 37°C піддаються помітним флуктуаціям, однак у випадку сольватованого комплексу вони майже в 5 разів більше і досягають 5 ккал/моль.

Цей факт однозначно свідчить про сильне послаблення стабільності комплексу $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))$ у водному середовищі, що виключає можливість зближення компонентів і сприяє процесу дисоціації.

Додатковий вагомий аргумент на користь цього дає результат порівняльного аналізу флуктуаційних змін міжатомних відстаней між окремими парами атомів ($r(\text{F}\cdots\text{O})$, $r(\text{N}\cdots\text{O})$, $r(\text{F}\cdots\text{N})$; показані на рис. 3) у комплексах $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))$ і $(\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+))_{\text{SOLV}}$. На рис. 5 і 6 представлені криві флуктуаційних змін міжатомних відстаней для трьох контрольних пар атомів уздовж молекулярно-динамічної траєкторії.

Видно, що в комплексі (A(H⁺)/H(H⁺)) флуктуації між-атомних відстаней складають 0-2,5 Å, для сольватованого комплексу (A(H⁺)/H(H⁺))_{SOLV} вони становлять 0-4 Å. Це свідчить про значне посилення дисоціативної тенденції у другому випадку. Міжатомні відстані при цьому зростають і досягають 9-14 Å, що практично виключає можливість взаємодії між протонаними формами аліскірену і небівололу у водному середовищі.

Беручи до уваги сукупність наведених фактів, можна дійти висновку, що у водному середовищі фізико-хімічна взаємодія аліскірену і небівололу не відбувається. Це дозволяє рекомендувати вивчені сполуки для подальших досліджень щодо їх комбінованого застосування при лікуванні гіпертонічної хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Можливість фармакологічного контролю активності САС і РАС при ГХ визначає перспек-

тивність комбінованого застосування аліскірену і небівололу.

2. Молекулярно-динамічне дослідження комплексу препаративних (катіонних) форм аліскірену і небівололу у модельному водному середовищі (сольват, що містить 256 молекул води) при 37°C показало, що хімічна взаємодія (реакція) між цими сполуками не відбувається – існує тільки суміш сольватно-розділених індивідуальних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Гринева З.О. и др. // *Мед. совет.* – 2011. – №1-2. – С. 41-43.
2. Билобров В.М. *Водородная связь. Межмолекулярные взаимодействия.* – К.: Наукова думка, 1993. – 520 с.
3. Горбась І.М. // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – №2. – С. 21-25.
4. Горбась І.М. // *Здоров'я України.* – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62-63.
5. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №1 (69). – С. 17-25.
6. *Директивы по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 (Сокр. излож.) / Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Медицина світу.* – 2007. – Т. XXIII, №1. – С. 20-39.
7. Ермолаева А.С., Дербенцева Е.А., Дралова О.В. и др. // *Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* – 2011. – №1. – С. 32-36.
8. Жарінов О.Й. // *Серце і судини.* – 2007. – №1 (17). – С. 8-13.
9. Карпов Ю.А. // *Рус. мед. журн.* – 2008. – №16 (21). – С. 1145-1448.
10. Кларк Т. *Компьютерная химия.* – М.: Мир, 1990. – 385 с.
11. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. // *Кардиол.* – 2008. – Т. 48, №2. – С. 72-87.
12. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – №1. – С. 9-15.
13. Ковалёва О.Н., Шаповалова С.А. *Фармакотерапия гипертонической болезни.* – X., 2005. – 136 с.
14. Мысниченко О.В., Коваль С.Н. // *Укр. терапевт. журн.* – 2009. – №2. – С. 57-62.
15. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. *Компьютерная химия.* – М.: СОЛОН-Пресс, 2005. – 535 с.
16. Стасюк О.В. // *Клін. та експеримент. патол.* – 2010. – Т. 9, №1. – С. 72-76.
17. Стив Дж.В., Этвуд Дж. *Супрамолекулярная химия. В 2-х т.* – М.: Академкнига, 2007. – Т. 1. – 479 с.
18. Товбин Ю.К. *Метод молекулярной динамики в физической химии.* – М.: Наука, 1996. – 334 с.
19. Stewart J.J.P. // *J. Mol. Model.* – 2013. – Vol. 19, №1. – P. 1-32.
20. Stewart J.J.P. *MOPAC2012: program.* – Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, 2012. – Mode of access: <http://openmopac.net>
21. Suenaga M. // *J. Comput. Chem. Jpn.* – 2005. – Vol. 4, №1. – P. 25-32. – Mode of access: <http://www1.bbiq.jp/zzzfelis/Facio.html>.

ОЦІНКА МОЖЛИВОГО КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ

В.К.Гринь, С.М.Лящук*, О.С.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, Інститут фізико-органічної хімії і вуглекислоти ім. Л.М.Литвиненка НАН України*

Ключові слова: аліскірен; небіволол; комбіноване застосування; хімічна взаємодія; комплексоутворення; молекулярна динаміка; фармакологічний аналіз

Можливість фармакологічного контролю активності симптоадrenalової і ренін-ангіотензинової систем при гіпертонічній хворобі визначає перспективність комбінованого застосування аліскірену і небівололу. Для ви-

рішення питання можливості комбінованого застосування лікарських засобів необхідно мати відомості про їх можливу хімічну взаємодію або відсутність такої взаємодії. Хімічна взаємодія препаративних протонічних форм аліскірену і небівололу (відповідних катіонів) у водному середовищі не відбувається – утворюється сольватно-розділений нестабільний комплекс, що характеризується значними флуктуаціями загальної енергії і міжатомних відстаней. Молекулярно-динамічне моделювання у водному середовищі (сольват з 256 молекул води) при 37°C свідчить про наявність суміші вихідних субстанцій, які в цих умовах не реагують один з одним.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.К.Гринь, С.Н.Ляцук, О.С.Налётова

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины*

Ключевые слова: ализкирен; небиволол; комбинированное применение; химическое взаимодействие; комплексообразование; молекулярная динамика; фармакологический анализ

Возможность фармакологического контроля активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем при гипертонической болезни определяет перспективность комбинированного применения ализкирена и небиволола. Для решения вопроса о возможности комбинированного применения лекарственных средств необходимо иметь сведения об их возможном химическом взаимодействии или отсутствии такого взаимодействия. Химического взаимодействия препаративных (протонированных) форм ализкирена и небиволола (соответствующих катионов) в водной среде не происходит – образуется сольватно-разделенный нестабильный комплекс, который характеризуется значительными флуктуациями общей энергии и межатомных расстояний. Молекулярно-динамическое моделирование в водной среде (сольват из 256 молекул воды) при 37°C свидетельствует о наличии смеси исходных субстанций, которые в этих условиях не реагируют друг с другом.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.

E-mail: nalotov@interdon.net.

Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 12.02.2013 р.

УДК 616.72-002.77: 615.275.3: 577.171.55

ЗАПАЛЕННЯ – ДЕСИНХРОНОЗ І ЙОГО ХРОНОТЕРАПІЯ

С.В.Дмитренко, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: мелатонін; запалення; НПЗП; біоритми; хронофармакологія

INFLAMMATION – DESYNCHRONOSIS AND ITS CHONOTHERAPY

S.V.Dmytrenko, S.M.Drogovoz

National University of Pharmacy

Key words: melatonin; inflammation; NSAIDs; biorhythms; chronopharmacology

Experimental and clinical studies have detremined chronobiological features of the course of the inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis (RA). Desynchronization of daily and seasonal rhythms of the anti-inflammatory, immune and endocrine systems of the body is observed in inflammation; it appears as aggravation of RA in the early morning and during the autumn-winter and winter-spring periods. The basic drugs to relieve pain associated with RA are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's). In spite of a large assortment of NSAID's the traditional scheme of prescribing of these medicines does not always allow to gain the desired therapeutic effect and decrease the negative influence on the patient's organism. Introduction of the preventive scheme prescribing of this group of medicines is a perspective way to improve the anti-inflammatory therapy. This scheme allows to make the treatment more effective and reduce side effects. The clinical experience of safe and effective drug therapy of the disease taking into account days and seasons is presented.

Біологічні ритми розповсюджені в живій природі. Порушення біоритмів (десинхроноз) є однією з причин явної чи прихованої патології, станом «передхвороби», ендогенною патологічною основою розвитку порушення нормальних біоритмів [2, 3, 5]. Десинхроноз виникає як результат фазового порушення між ритмами організму і тими періодичними змінами в навколишньому середовищі, які для організму виступають датчиками часу, або внаслідок порушення координації між ритмами в самій системі. Десинхроноз як неспецифічний функціональний стан організму є адаптаційним синдромом, який передує клінічним проявам хвороби.

Запалення – це природна захисна реакція організму на пошкоджуючу дію факторів зовнішнього середовища. В основі запалення лежить прихований десинхроноз запальної та протизапальної, імунної та ендокринної систем організму. Ключова роль у розвитку десинхронозу при запаленні належить

зміні ритму секреції гормону епіфізу – мелатоніну [2, 3]. Цей гормон регулює ритмічність багатьох процесів в організмі, у тому числі режим сну – неспання, впливає на роботу ендокринної на імунної систем організму. Синтез мелатоніну залежить від кількості світла. У нормі акрофаза (максимум) синтезу мелатоніну спостерігається о першій годині, а акрофаза синтезу кортикостероїдів, зокрема кортизолу – о п'ятій годині (рис. 1) [2, 7]. Окрім циркадіанного (добового) існує також сезонний ритм синтезу мелатоніну. Пізньою осінню і зимою у зв'язку зі скороченням світлового дня рівень даного гормону в організмі підвищується. Весною і літом, навпаки, концентрація мелатоніну в крові знижується [2, 10].

Мелатонін регулює роботу імунної системи: підвищення активності Т- і В-імунних клітин і фагоцитів протягом доби відбувається паралельно зі зростанням концентрації мелатоніну у крові. Також він стимулює синтез лімфоцитами і нейтрофілами цитокінів, посилюю-

ючи, таким чином, імунну відповідь. Мелатонін підвищує активність клітин тимусу, прискорює диференціювання Т-лімфоцитів і відновлює чутливість шкіри до антигенів, що може означати відновлення пам'яті Т-клітин і посилення їх здатності до диференціації антигенів [9]. Але для імунної системи, крім безпосередньо захисної функції, особливо важлива здатність відрізняти свої клітини організму від чужорідних. Порушення цієї здатності може призвести до розвитку аутоімунних захворювань [6, 7].

Ревматоїдний артрит – запальне захворювання аутоімунної природи з яскраво вираженим добовим та сезонними ритмами. Захворювання загострюється у зимово-весняний або осінньо-зимовий періоди. Причини такої періодичності пов'язують із десинхронозом ритму медіаторів та модуляторів запалення, вітаміну D і мелатоніну.

Виділення таких медіаторів, як простагландини (ПГ), інтерлейкіни (ІЛ), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та γ -інтерферону (γ -ІНФ) регулюється мелатоніном і кортикостероїдами. У хворих на ревматоїдний артрит

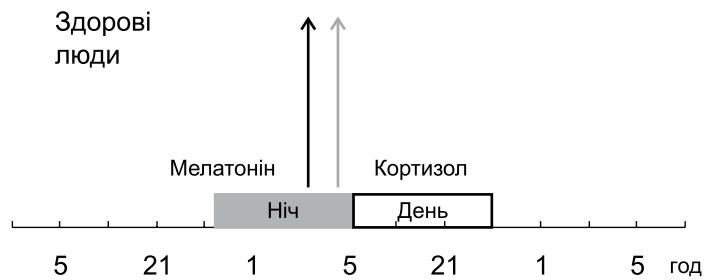


Рис. 1. Взаємозв'язок ритмів виділення мелатоніну і кортизолу у здорових осіб

акрофаза секреції мелатоніну спостерігається о 23-24 годині; крім того, її пік вищий і вона більш тривала порівняно зі здоровими людьми. Відповідна зміна в часі акрофази синтезу кортизолу у хворих з ревматоїдним артритом не спостерігається, вона, як і раніше, припадає на 5 годину [10]. Внаслідок такої різниці в ритмах мелатоніну та кортизолу виникає їх десинхроноз. Крім того, вищий пік, більш раннє настання і довга тривалість акрофази виділення мелатоніну викликають підвищення активності імунокомпетентних клітин – Т- і В-лімфоцитів, моноцитів, лейкоцитів [9].

У свою чергу, ці клітини виділяють комплекс прозапальних медіаторів: інтерлейкіни 1, 2, 6, 12, ФНП- α , γ -ІНФ, ЦОГ-2. Кожен з цих медіаторів бере участь у розвитку симптомів запалення і володіє певним добовим ритмом, який повторює ритм мелатоніну (рис. 2) [2, 3].

Хворі на ревматоїдний артрит відзначають виражену ритмічність симптомів захворювання, таких як біль, ранкова скутість, які досягають максимуму рано вранці близько 5-8 годин, коли секреція мелатоніну знижується, а синтез кортизолу посилюється [10, 12]. Дана ритмічність також пояснюється з точки зору де-

синхронозу: порушення синтезу мелатоніну (1-3 г) тягне за собою зміну ритмів секреції цитокінів, інтерлейкінів, простагландинів, прозапальні ефекти яких не можуть бути купіровані ендогенними кортикостероїдами саме через їх більш пізню секрецію (5-8 годин) (рис. 3).

Згідно з даними зарубіжних вчених [8] на перебіг ревматоїдного артриту впливає циркадіанний та сезонні ритми секреції вітаміну D. Синтез цього вітаміну в організмі залежить від кількості світла, яке потрапляє на шкіру людини. Літом його багато, а зимою – недостатньо. У фізіологічних концентраціях вітамін D знижує ризик розвитку ревматоїдного артриту, нормалізує обмін кальцію і фосфору і у комплексному лікуванні сприяє зменшенню вираженості симптомів цього захворювання: вітамін D пригнічує Т-1-залежну імунну відповідь, чим сприяє зменшенню синтезу медіаторів запалення, інтерлейкінів 1, 6, ФНП- α і γ -ІНФ [8].

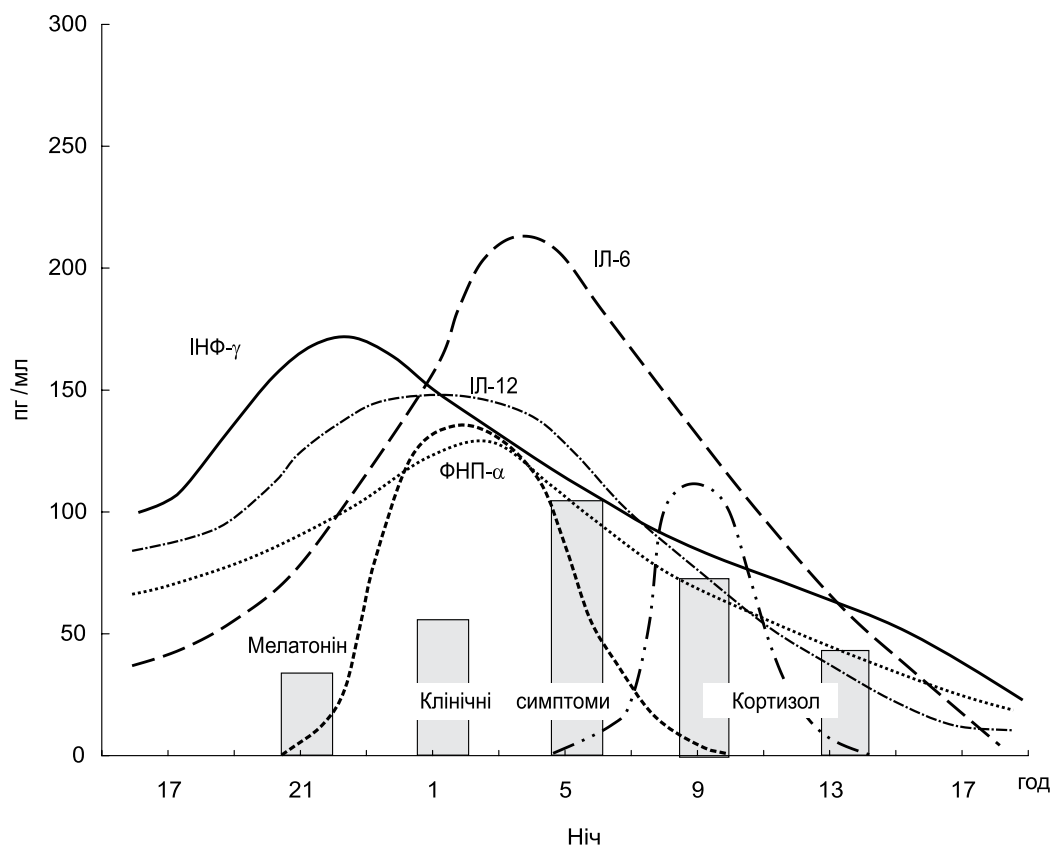


Рис. 2. Взаємозв'язок симптомів ревматоїдного артриту і ритмів синтезу медіаторів запалення

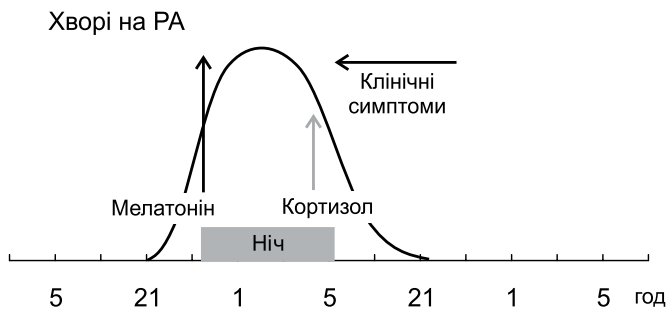


Рис. 3. Взаємозв'язок мелатоніну і кортизолу у хворих на ревматоїдний артрит [11]

Основними засобами для купірування больового синдрому і запального процесу при ревматоїдному артриті є нестероїдні протизапальні препарати (НПВП), механізм дії яких полягає у вибіркового пригніченні ЦОГ-2 [11]. Для деяких препаратів вже існує, а для основної маси НПВП є перспективною розробка хронотерапевтичних схем їх застосування. Достовірно відомо, що, по-перше, ці препарати вдвічі ефективніші, якщо їх приймати щонайменше за 2 години до того, як біль та інші симптоми запалення досягнуть піку (акрофази).

По-друге, при прийомі на ніч цих препаратів значно пом'якшуються їх побічні ефекти, такі як подразнення слизової оболонки шлунка, головний біль і тривожність. Зменшення вираженості побічної дії НПВП можна пояснити тим, що ЦОГ-1 регулює процес синтезу цитопротекторних простагландинів та слизу у шлунку, максимум секреції яких припадає на 8-10 годину ранку. В цей же час послаблюється активність синтезу і зменшується кількість ЦОГ-2 у місці запалення під впливом ендогенних глюкокортикоїдів. Внаслідок поєднання цих факторів прийнята доза НПВП, невібіркового інгібітора ЦОГ, витрачається в меншій мірі на пригнічення невеликої кількості ЦОГ-2 і у більшій мірі на пригнічення ЦОГ-1, що і призводить до захворювань ШКТ [11]. Крім того, багато НПВП, будучи кислотою за хімічною природою, справляють пряму подразнювальну дію на слизову оболонку шлунка.

На теперішній час встановлені особливості хронотерапевтичної дії НПВП в залежності від часу їх прийому: при прийомі індометацину у ранкові години вчетверо частіше виникають такі побічні ефекти, як тривожність, головний біль, нудота, діарея. Тому при призначенні препарату рекомендується співвідношення вечірньої та ранкової доз як 2:1.

При дослідженні індометацину встановлено, що одноразовий вечірній прийом препарату сприяє більш ефективному контролю ранкових симптомів захворювання, а побічна дія проявляється набагато рідше. Також пацієнти відмічали, що при прийомі індометацину за 4-8 годин до передбачуваного загострення симптомів захворювання його ефективність підвищувалась у кілька разів. У хворих на ревматоїдний артрит при введенні індометацину ввечері швидше купірується больовий синдром і нормалізується температура тіла. Якщо при ревматоїдному артриті акрофаза (максимум) температури тіла спостерігається в інтервалі з 12 до 18 години, а болі найбільш виражені ввечері, то індометацин згідно з превентивною схемою хронотерапії рекомендується призначати о 12 годині. Якщо болі виникають вночі, то препарат рекомендується приймати після 19 години [10, 11].

Аналогічні результати одержали європейські вчені [10]. Вони встановили, що вечірній чи ранковий прийом 200 мг кетопрофену не впливає на силу терапевтичного ефекту, але при

вечірньому прийомі частота побічних ефектів з боку ШКТ знижувалась у 2 рази. При вечірньому прийомі вища біодоступність і менший час, необхідний для досягнення максимальної концентрації препарату в крові.

Флурбіпрофен справляє найбільш ефективну дію при прийомі вранці та ввечері. Однократне призначення ібупрофену дітям з гломерулонефритом за 1-2 години до акрофаз трансамідази сприяє підвищенню його ефективності і значному зменшенню побічної дії.

Ульцерогенна активність 300 мг аспірину не залежить від часу прийому (ранок чи вечір), але у другій половині дня токсичність ацетилсаліцилової кислоти на 40 % менша, ніж у першій, тому рекомендується співвідношення ранкової і вечірньої доз як 1:2. Встановлена сезонна залежність для аспірину: максимум протизапальної активності спостерігається у січні-березні, а мінімум ефективності – червень-серпень, що вимагає корекції доз залежно від сезону. Саліцилати посилено виводяться при лужній реакції сечі (неспанія) і зменшується їх виділення при кислій реакції (сон). Враховуючи сезонні особливості біоритмів організму, рекомендується в зимовий період приймати НПЗП стандартними дозами з поступовим їх зменшенням, а навесні приймати препарати коротким курсом зі швидким зменшенням дози до мінімальної [12].

У комплексній терапії ревматоїдного артрити також використовують хроносхеми вітаміну D і препаратів супероксиддисмутази. Встановлено, що після тримісячної терапії великими дозами даного вітаміну терапевтичний ефект спостерігався у 89% пацієнтів з ревматоїдним артритом, у тому числі у 45% спостерігалась ремісія, а у 44% – значне покращення стану [4].

В патогенезі ревматоїдного артрити не остання роль належить активації процесів вільно-

радикального окиснення. Вільні радикали, такі як супероксид і пероксинітрит, які утворюються у великих кількостях в місці запалення, пошкоджують клітини і спричиняють посилення запального процесу, збільшення осередку запалення, посилюють утворення ексудату [1]. Однак, організм знайшов спосіб нейтралізувати такі вільні радикали за допомогою ферменту супероксиддисмутази (СОД), яка розкладає супероксид на менш токсичний пероксид і кисень і таким чином сприяє зменшенню запалення [1].

На основі ендогенної еритроцитарної СОД створені препарати: «Рексод», «Ерисод», «Пероксинорм», «Палосеїн». Активність даних препаратів носить певний добовий ритм: при ран-

ковому введенні препаратів СОД антиексудативна активність в 1,5 рази більша, ніж при денному чи вечірньому. При денному введенні рексод починає діяти набагато швидше, ніж введений вранці чи ввечері [1].

Крім циркадіанного біоритму активність цього препарату залежить від сезону. Весною максимум антиексудативної активності препарату «Рексод» припадає на другу годину після введення, а зимою – на другу та п'яту години. Найменша ж активність препарату спостерігається літом і восени. Таким чином, застосування препаратів СОД найбільш ефективно зимою і весною в ранкові години.

ВИСНОВКИ

Симптоми ревматоїдного артрити мають виражений цир-

кадіанний ритм: вони посилюються вранці, коли спостерігається акрофаза синтезу прозапальних цитокінів, інтерлейкінів і простагландинів і мінімум синтезу кортизолу.

Ефективність і безпечність НПВП тісно пов'язана з часом їх прийому відносно акрофази симптомів захворювання. Превентивна схема (за кілька годин до акрофази симптомів захворювання) хронофармакотерапії дозволяє підвищити ефективність НПВП при зменшенні кількості побічних ефектів.

Розробка перспективних схем хронотерапії ревматоїдного артрити дозволить по-новому розглянути вже відомі методи його лікування для досягнення ефективною і безпечною фармакотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М.Перцева. – Х.: Мегаполис, 2002. – 784 с.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Мелатонин в норме и патологии. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 308 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
4. Степанов А.В., Л. Деримедведь.В., Чурилова И.В. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутаза в медицине. – Х.: НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 288 с.
5. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
6. Choy E.H.S., Panayi G.S. // *New Eng. J. Med.* – 2001 – №344. – P. 907-916.
7. Cutolo M. // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – №7. – P. 500-502.
8. Cutolo M., Otsa K., Laas K. et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – №24. – P. 702-704.
9. Lange T., Dimitrov S., Born J. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – №1193. – P. 48-53.
10. Maestroni G.J.M., Sulli A., Pizzorni C. et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2002. – №20. – P. 14-22.
11. Smolensky M.H., Peppas N.A. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – №59. – P. 828-851.
12. Straub R.H., Cutolo M. // *Arthritis. Rheum.* – 2007. – №56. – P. 399-408.

ЗАПАЛЕННЯ – ДЕСИНХРОНОЗ І ЙОГО ХРОНОТЕРАПІЯ

С.В.Дмитренко, С.М.Дрогозов

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: мелатонін; запалення; НПЗП; біоритми; хронофармакологія

Експериментальні та клінічні дослідження встановили хронобіологічні особливості перебігу запального процесу у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Для запалення характерний десинхроноз добових і сезонних ритмів протизапальної, імунної та ендокринної систем організму, що проявляється у загостренні симптомів РА рано вранці та протягом осінньо-зимового і зимово-весняного періодів. Основними препаратами для усунення симптомів РА є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Незважаючи на широкий асортимент препаратів даної фармакологічної групи, традиційна схема їх призначення не завжди дозволяє досягти бажаного терапевтичного ефекту і мінімізувати негативну дію ліків на організм хворого. Одним з перспективних напрямків оптимізації протизапальної терапії є впровадження превентивних схем призначення препаратів групи НПЗЗ, що дозволить підвищити ефективність та безпечність їх застосування. Представлений клінічний досвід ефективною та безпечною фармакотерапії даного захворювання з врахуванням доби та сезонів року.

ВОСПАЛЕНИЕ – ДЕСИНХРОНОЗ И ЕГО ХРОНОТЕРАПИЯ**С.В.Дмитренко, С.М.Дроговоз****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: мелатонин; воспаление; НПВП; биоритмы; хронофармакология*

Экспериментальные и клинические исследования установили хронобиологические особенности протекания воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом (РА). При воспалении наблюдается десинхроноз суточных и сезонных ритмов противовоспалительной, иммунной и эндокринной систем организма, что проявляется обострением симптомов РА ранним утром и в течение осенне-зимнего и зимне-весеннего периодов. Основными препаратами для устранения симптомов РА являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Несмотря на широкий ассортимент препаратов данной фармакологической группы, традиционная схема их назначения не всегда позволяет достичь желанного терапевтического эффекта и минимизировать негативное действие лекарств на организм больного. Одним из перспективных направлений оптимизации противовоспалительной терапии является внедрение превентивных схем применения препаратов группы НПВС, что позволит повысить эффективность и безопасность их применения. Представлен клинический опыт эффективной и безопасной фармакотерапии данного заболевания с учетом суток и сезонов года.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
E-mail: serhii_dmytrenko91@mail.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.11.2012 р.

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

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид** (Препарати для місцевої анестезії. Код АТС N 01B B58)

Хворій К. (22 роки) з метою проведення інфільтраційної анестезії при оперативному втручанні з приводу гіпертрофії ясеневого сосочка було застосовано препарат, який містить артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид (1,7 мл одноразово). Через 20 хвилин після введення препарату, який містить артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид, у хворої почервоніла шкіра підборіддя, виникли відчуття свербіжу, з'явився незначний набряк підборіддя. Препарат, який містить артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид, було відмінено, реакцію купували за допомогою преднізолону та димедролу. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Кіровоградського регіонального відділення ДП «Державний експертний центр» МОЗ України.

Доклінічні дослідження



УДК 615.015.33:615.11:615.12

АКТУАЛЬНІСТЬ ПЕРЕГЛЯДУ ТАБЛИЦІ ВИЩИХ РАЗОВИХ ТА ДОБОВИХ ДОЗ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.А.Здорик, В.А.Георгіянуц*, С.М.Зімін*, І.А.Зупанець*, О.І.Гризодуб**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет*
ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»**

Ключові слова: максимальна рекомендована терапевтична доза; екстемпоральні лікарські засоби; рецепти на лікарські засоби

ACTUALITY OF THE REVISION OF THE HIGHEST SINGLE AND DAILY DOSES OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS TABLES FOR EXTEMPORANEOUS MEDICINES

O.A.Zdoryk, V.A.Georgiyants*, S.M.Zimin*, I.A.Zupanets*, O.I.Gryzodub**

Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy, National University of Pharmacy, Ukrainian Scientific Pharmacopeial Centre of Drug Quality***

Key words: maximum recommended therapeutic dose; extemporaneous medicines; prescriptions for medicines

According to the statistic data about the cases of drugs side effects, including extemporaneous medicines, it has been found that a significant number of these cases are caused by taking the dose exceeding the upper limit of the maximum therapeutic dose. The common cause of overdosage is errors when prescribing a medicine in handwritten and electronic prescriptions. Pharmacists have the greatest opportunity to correct the wrong prescriptions of doctors since they check the prescribed dose at the moment of dispensing of manufactured drugs and extemporaneous medicines. The necessity of updating and addition of the highest single and higher doses of active pharmaceutical ingredients of the State Pharmacopoeia of Ukraine, introduction of the general article explaining the rules for calculation of the maximum recommended therapeutic dose, and creation of an electronic database of the maximum recommended therapeutic doses for electronic systems of medical records and prescribing of electronic prescriptions has been substantiated.

Однією з найбільш «гарячих» проблем світового фармакопейного процесу є проблема фармакопейних вимог до екстемпоральних препаратів. Створення єдиної державної законодавчої бази в Україні з контролю якості екстемпоральних лікарських засобів та посилення контролю за якістю лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) в аптеках є важливими завданнями сьогодення. Актуальними завданнями на даному етапі є не лише розробка і введення загальних статей та монографій

на екстемпоральні лікарські засоби до Державної фармакопеї України (ДФУ), але й вдосконалення існуючих документів.

Метою роботи на даному етапі було обґрунтування важливості контролю доз екстемпоральних лікарських засобів для підтвердження необхідності оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів у ДФУ та введення загальної статті, яка б пояснювала правила розрахунку максимальних рекомендованих терапевтичних доз.

Загальновідомо, що інтенсивність фармакологічного ефекту та безпечність лікарських засобів залежить від введеної дози. Доза визначає концентрацію діючої речовини, яка взаємодіє з живим організмом і тим самим обумовлює первинну фармакологічну реакцію, тобто дію лікарського засобу. Від дози діючої речовини залежить не лише інтенсивність, але й характер дії. Досить важливими та складними є питання встановлення оптимальної дози та режиму застосування лікарських засобів, широти їх терапевтичної дії, діапазону між мінімальною та максимальною безпечними терапевтичними дозами, які визначаються під час доклінічних та клінічних випробувань.

Згідно з наказом МОЗ України №360 від 19.07.2005 р. що-

О.А.Здорик – канд. фармац. наук, асистент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.А.Георгіянуц – доктор фармац. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.І.Гризодуб – доктор хім. наук, професор, директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків)

Таблиця

Основні помилки при виписуванні рецептів

Паперові рецепти	Електронні схеми лікування та призначення ЛЗ
<ul style="list-style-type: none"> – нечіткість запису – неоднозначні скорочення, – відсутність терміну лікування – відсутність дати виписування – відсутність дати початку прийому – відсутність часу прийому – відсутність частоти прийому – відсутність дози – відсутність шляху введення 	<ul style="list-style-type: none"> – вибір неправильних ліків – призначення неправильної дози (брак пам'яті, недоречна десяткова кома, використання неправильних одиниць дозування) – вибір неправильного способу введення – вибір неправильної частоти введення – вибір неправильної дати – вибір неправильного часу початку і припинення прийому – відсутність інформації про алергію

до затвердження правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби [14] рецепти обов'язково виписуються на: рецептурні лікарські засоби; безрецептурні лікарські засоби і виробі медичного призначення у випадку відпуску їх безоплатно чи на пільгових умовах; лікарські засоби, які виготовляються в умовах аптеки для конкретного пацієнта.

Одними з обов'язкових умов щодо правильності виписування рецептів є зазначення дози, частоти, часу та умов прийому лікарського засобу. При виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих лікарських засобів у дозах, що перевищують вищі разові дози, лікар зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику. Рецепт, який виписано з порушенням вимог даного наказу та/або у дозі, яка перевищує вищий одноразовий прийом без відповідного оформлення рецепта, та/або містить несумісні лікарські засоби, вважається недійсним, на такому рецепті ставиться штамп «Рецепт недійсний» і повертається хворому.

Лікарські помилки при виписуванні рецептів. Встановлено, що значна частина лікарських помилок при призначенні готових та екстемпоральних лікарських засобів пов'язана з призначенням неправильної дози [7, 17, 20-22, 27, 29]. За даними ВООЗ близько 80% всіх побічних ефектів лікарських за-

собів викликані передозуванням, другорядними побічними ефектами та токсичністю взаємодії. Більшість випадків передозування припадає на лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном (антибіотики групи аміноглікозидів, антиаритмічні препарати, антикоагулянти, антидепресанти, естрогени), лікарські засоби з нелінійною фармакокінетикою (вальпроєва кислота, карбамазепін, верапаміл, пропранолол, теофілін) та у випадках виписування лікарських засобів пацієнтам, яким слід призначати менші дози (ниркова, печінкова недостатність, гіпоальбунемія) тощо [7].

Що стосується ситуації в Україні, то згідно з результатами аналізу повідомлень про побічні реакції лікарських засобів, які надходять до Державного експертного центру МОЗ України, близько 40% випадків спричинені невірним дозуванням лікарських засобів, які, в першу чергу, проявляються серцево-судинними розладами, порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту та нервової системи [1, 10-12]. Трапляються випадки, коли лікарі не враховують протипоказання до застосування лікарських препаратів, режим дозування, спосіб введення, дані анамнезу та несумісність застосування з іншими лікарськими засобами. Четверта частина таких випадків медичних помилок стосується передозування лікарських засобів з різних причин, у тому чис-

лі припущення помилок при виписуванні рецептів та заповненні історії хвороби та листа лікарських призначень (див. табл.). Зустрічаються випадки передозування лікарських засобів у випадку призначення одного й того ж препарату під різними торговими назвами або перевищення добової дози в умовах монотерапії [9]. Враховуючи те, що інформація про побічні реакції лікарських засобів надходить лише з 30% закладів охорони здоров'я, можна припустити, що кількість медичних помилок з їх несприятливими наслідками є значно масштабнішою. За статистикою по Україні найчастіше повідомлення про побічні реакції стосуються лікарських засобів наступних АТС груп: антибактеріальні засоби для системного застосування (цефтриаксон, амоксицилін, амоксицилін у комбінації з клавулановою кислотою); засоби, що впливають на серцево-судинну систему (пентоксифілін, еналаприл, амлодіпін); засоби, що діють на нервову систему (галоперидол, метамізол натрію, парацетамол); засоби, що впливають на систему крові та гемопоез (препарати декстрану, електролітів та їх комбінації з іншими препаратами); засоби, що впливають на опорно-руховий апарат (диклофенак, німесулід, ібупрофен, мелоксикам); засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм (комбінації пірофенону з анагетиками, кислота тіоктова, вітаміни групи В) [1, 10-12].

Високими темпами у системі охорони здоров'я країн Північної та Південної Америки, Європи впроваджуються інформаційні технології. Електронна історія хвороби у Європі вже на 50-90% замінила паперовий варіант документації, а в США – на 70%. Поясненням цьому є те, що при використанні електронної системи виписування рецептів підвищується ймовірність того, що пацієнт звернеться до аптеки за призначеним препаратом.

За останні три роки кількість електронних рецептів у США збільшилась у 3 рази, що обумовлено вимогами федерального законодавства з впровадження електронних програм (Medicare та Medicaid) [25, 27].

Спостерігається позитивна динаміка розвитку ринку медичних інформаційних систем і в Україні, основними перевагами яких є економія часу медичного персоналу на ведення документації, зменшення кількості медичних помилок, швидкий доступ до даних, можливість обміну інформацією між різними лікувальними установами, проведення статистичного аналізу зведених даних та ін. [16, 18, 19]. Переведення документації закладів охорони здоров'я в електронний вигляд потенційно поліпшує безпеку медичного процесу, зменшує частоту процедурних помилок. Але при цьому повністю виключити помилки при виписуванні електронних призначень на сьогодні не вдається [2, 23, 28]. У таблиці наведений перелік основних помилок, яких припускаються медичні працівники при виписуванні паперових рецептів та електронних призначень.

Шляхи виправлення помилок.

У залежності від місця та умов виникнення помилок уникнути, виявити або виправити їх можна декількома шляхами [5, 6]:

- самоконтроль лікаря (довідкова література, інструкція для застосування);

- перевірка правильності призначення ЛЗ іншими медичними працівниками (медична сестра, начальник лікувальної частини, черговий лікар, завідувач відділення), які мають доступ до історії хвороби чи журналу лікарських призначень (довідкова література, інструкція для застосування);
- перевірка правильності призначення ЛЗ, рекомендація клінічного провізора;
- перевірка правильності призначення ЛЗ, дози провізором, фармацевтом при відпуску (Національна фармакопея, довідкова література, інструкція для застосування);
- перевірка призначення та дози пацієнтом (інструкція для застосування) з подальшою консультацією у лікаря, який лікує;
- у випадку електронних систем також можлива розробка та введення програм автоматизованого контролю доз та призначень.

Найбільшу можливість виправлення хибного призначення лікаря мають провізор та фармацевт, оскільки при відпуску готових або екстемпоральних лікарських засобів вони мають перевіряти, чи не завищена доза у рецепті (при відсутності спеціальних позначок лікаря), особливо, якщо це стосується наркотичних, отруйних або сильнодіючих лікарських засобів, лікарських засобів для дітей та ін. Найбільш розповсюдженими джерелами інформації, які використовуються для перевірки призначень та доз готових лікарських засобів, є анотації на лікарські препарати, посібник «Лікарські засоби» М.Д.Машковського [13], «Компендіум – лікарські препарати» [8], серед авторитетних закордонних видань найчастіше звертаються до довідника лікарських засобів Мартіндала [26]. Обмеження до виписування та відпуску гото-

вих лікарських засобів регламентується наказом МОЗ України №360 (атропін, кетамін, тетракаїн, буторфанол та ін.) [14]. Що стосується екстемпоральних лікарських засобів, то тут складніша ситуація – відповідність прописаних доз встановлюють відповідно до таблиць вищих разових та добових доз, наведених у ДФУ [4] або в методичних рекомендаціях щодо виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек (затверджених наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. №391) [3].

Аналіз існуючих таблиць доз екстемпоральних лікарських засобів. Таблиці доз у методичних рекомендаціях [3] та ДФУ містять інформацію про вищі разові та добові дози для близько 270 ЛЗ для дорослих і дітей, з яких значна частина наведених активних фармацевтичних інгредієнтів та даних вищих доз є застарілою. Деякі усталені назви і терміни, використані у даних таблицях, не співпадають із наведеними у фармакопеї, що створює труднощі при перевірці рецептів, тому мають бути приведені до єдиної номенклатури. На теперішній час в Україні зареєстровано більш ніж 1200 субстанцій вітчизняного та іноземного виробництва, отже інформація більш ніж для 900 активних фармацевтичних інгредієнтів є невисвітленою. У зазначених документах доза розраховується за віком, наведені вищі дози отруйних, наркотичних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих людей, що досягли 25-річного віку, та для дітей від 0 до 14 років. Неясно, як розраховувати вищі дози для пацієнтів віком від 14 до 25 років та пацієнтів похилого віку, що конфліктує з загальною метою призначення екстемпоральних лікарських засобів, яка передбачає індивідуальний підхід до кожного пацієнта, підбір дози та лікарської форми. Наведені вищі разові та добові дози, як правило, передбачають пер-

оральне введення лікарських речовин, яке є найбільш комфортним для пацієнта і не вимагає додаткової участі медичного персоналу. Даний шлях введення порівняно безпечний, але при цьому спостерігається найбільша варіабельність терапевтичного ефекту, що може бути пов'язано з індивідуальною особливістю фармакокінетики лікарських речовин у пацієнта. У даних таблицях не враховані: особливості прийому груп лікарських засобів, які кумулюються (серцеві глікозиди), для яких характерне зниження ефекту та підвищення токсичності при їх застосуванні; політерапія, поліпрагмазія, які обумовлюють взаємовплив декількох препаратів; особливості прийому лікарських засобів при порушеннях функції нирок, печінки або шлунково-кишкового тракту; особливості призначення лікар-

ських засобів вагітним жінкам та тим, які годують груддю, та ін. Основною метою створення та існування даної таблиці є попередження відпуску та прийому пацієнтом дози, що перевищує максимальну безпечну терапевтичну дозу. Слід також зазначити, що для даних таблиць доз екстемпоральних лікарських засобів відсутні пояснення призначення таблиці, визначення понять вищої разової та добової дози, правил розрахунку доз для дітей та дорослих, дії провізора, фармацевта при виписуванні завищеної дози.

ВИСНОВКИ

1. Відповідно до статистичних даних щодо лікарських помилок при виписуванні рецептів на лікарські засоби в Україні третина випадків викликана призначенням невірної дози, а 20% випадків побічних реакцій викликані перевищенням

максимально безпечної терапевтичної дози.

2. Існує необхідність доповнення та оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів у ДФУ та введення загальної статті, яка б пояснювала призначення таблиці та правила розрахунку максимальних рекомендованих терапевтичних доз.

3. Враховуючи розвиток інформаційних технологій та інтенсифікацію переведення документації закладів охорони здоров'я в електронний вигляд, можна стверджувати, що існує актуальність створення єдиної бази даних максимально рекомендованих терапевтичних доз лікарських засобів, які в перспективі можна було б використовувати як у лікувально-профілактичних установах, так і в аптеках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз безпеки медичного застосування ЛЗ (2008 р.) [Електронний ресурс] / О.П.Вікторов, О.В.Матвеева, І.О.Логвіна та ін. // *Еженедельник аптека*. – 2009. – №684 (13). – Режим доступу до журналу: <http://www.apteka.ua/article/36101>.
2. Богомаз В.М. // *Укр. мед. часопис*. – 2010. – №2 (76). – С. 98-104.
3. *Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації*. (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 року, №391). – 2-е вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.
4. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»*. – 1-е вид., доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
5. Зіменковський А.Б., Ривак Т.Б. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2009. – №1-2. – С. 68-72.
6. Зіменковський А.Б., Олексюк О.Б., Телішевська М.Г. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2008. – №1. – С. 15-20.
7. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. // *Качественная клиническая практика*. – 2010. – №1. – С. 87-97.
8. *Компендиум 2011 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. – К.: МОРИОН, 2011. – 2320 с.
9. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. // *Качественная клиническая практика*. – 2002. – №1. – С. 71-77.
10. Матвеева О.В., Вікторов О.П., Логвіна І.О. та ін. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2010. – №1-2. – С. 120-127.
11. Матвеева О.В., Вікторов О.П., Бліхар В.Є. та ін. // *Рациональная фармакотерапия*. – 2011. – №3 (83). – С. 72-83.
12. Матвеева О.В., Вікторов О.П., Бліхар В.Є. та ін. // *Укр. мед. часопис*. – 2011. – №3 (83). – С. 22-24.
13. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. – В 2-х т. – 14-е изд. – М.: ООО «Новая Волна», Издатель С.Б.Дивов, 2002. – Т. 1. – 544 с.; Т. 2. – 608 с.
14. Наказ МОЗ України №360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лі-

- карських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» (зі змінами та доповненнями) [Електронний ресурс] // Еженедельник «Аптека». – Режим доступу до сайту: <http://www.apteka.ua/article/70661>.
15. Настюха Ю.С., Ривак Т.Б. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – №3-4. – С. 39.
 16. Немченко А.С., Терещенко Л.В., Тетерич Н.В. // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, №3. – С. 25-30.
 17. Овчинникова Е.А. // Качественная клиническая практика. – 2003. – №4. – С. 88-95.
 18. Парновський Б.Л., Яцкова Г.Ю., Слабий М.В. та ін. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №2. – С. 28-33.
 19. Шумаєва О.О. // Науковий журн. менеджер вісник Донецького державного університету управління. – 2008. – №3 (45). – С. 80-88.
 20. Annual Report of Activities of the EDQM [Електронний ресурс] PHARMEUROPA. – 2008. – Vol. 21, №2. – P. 157-174. – Режим доступу до журналу: http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annual_Report_Activite.pdf.
 21. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes [Електронний ресурс] / S.M.Handler, J.T.Hanlon, S.Perera et al. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – №56 (5). – P. 808-815. – Режим доступу до журналу: <http://www.medscape.com/viewarticle/578209>.
 22. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices Report 2006 EDQM Council of Europe [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report_2006.pdf.
 23. Errors and Omissions in Hospital Prescriptions: A Survey of Prescription Writing in a Hospital [Електронний ресурс] / L.Calligaris, A.Panzeri, L.Arnoldo et al. // BMC Clin. Pharmacol. – 2009. – Режим доступу до журналу: <http://www.medscape.com/viewarticle/705357>.
 24. Lapane K.L., Dubé C., Schneider K.L., Quilliam B.J. // J. of the Am. Geriatrics Soc. – 2007. – №55. – P. 1254-1259.
 25. Martin T.W. More doctors are prescribing medicines online [Електронний ресурс] // The Wall Street J. – 2010. – April 20. – Режим доступу до журналу: <http://online.wsj.com/article/SB10001424052702304159304575184624170912494.html#articleTabs%3Darticle>.
 26. Martindale: The Complete Drug Reference, 36-th Edition / Ed. by S.C.Sweetman, P.S.Blake, J.M.McGlashan, G.C.Neatherco. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2009. – 3694 p.
 27. Medication Errors: U.S. Food and Drug Administration [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/MedicationErrors/default.htm#DrugProductsAssociatedwithMedicationErrors>.
 28. Ridley S.A., Booth S.A., Thomson C.M. // Anaesthesia. – 2004. – №59 (12). – P. 1193-1200.
 29. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty [Електронний ресурс] / M.Brvar, N.Fokter, M.Bunc, M.Mozina // BMC Clin. Pharmacol. – 2009. – Режим доступу до журналу: <http://www.medscape.com/viewarticle/705356>.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПЕРЕГЛЯДУ ТАБЛИЦІ ВИЩИХ РАЗОВИХ ТА ДОБОВИХ ДОЗ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.А.Здорик*, В.А.Георгіяни*, С.М.Зімін*, І.А.Зупанець*, О.І.Гризодуб**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Національний фармацевтичний університет*, ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»**

Ключові слова: максимальна рекомендована терапевтична доза; екстемпоральні лікарські засоби; рецепти на лікарські засоби

За статистичними даними щодо випадків побічної дії лікарських препаратів, у тому числі екстемпоральних лікарських засобів, встановлено, що значна їх кількість викликана прийомом дози, що перевищує верхні границі максимально допустимої терапевтичної дози. Однією з розповсюджених причин прийому завищених доз є припущення помилок при виписуванні письмових та електронних рецептів. Провізор та фармацевт мають найбільшу можливість виправити хибні призначення лікарів, оскільки при відпуску готових та екстемпоральних лікарських засобів вони перевіряють прописані дози. Обґрунтовано необхідність доповнення та оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів ДФУ, введення загальної статті, яка б пояснювала правила розрахунку максимальних рекомендованих терапевтичних доз, та створення електронної бази даних максимальних рекомендованих терапевтичних доз для електронних систем ведення історії хвороби та виписування електронних рецептів.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПЕРЕСМОТРА ТАБЛИЦ ВЫСШИХ РАЗОВЫХ И СУТОЧНЫХ ДОЗ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ДЛЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**А.А.Здорик, В.А.Георгиянц*, С.М.Зимин*, И.А.Зупанец*, А.И.Гризодуб*******Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Национальный фармацевтический университет*, ГУ «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных препаратов»******Ключевые слова: максимальная рекомендованная терапевтическая доза; экстемпоральные лекарственные средства; рецепты на лекарственные средства*

По статистическим данным о случаях побочного действия лекарственных препаратов, в том числе экстемпоральных лекарственных средств, установлено, что значительное их количество вызвано приемом дозы, превышающей верхние границы максимально допустимой терапевтической дозы. Одной из распространенных причин приема завышенных доз является допущение ошибок при выписывании письменных и электронных рецептов. Провизор и фармацевт имеют наибольшую возможность исправить ошибочные назначения врачей, поскольку при отпуске готовых и экстемпоральных лекарственных средств они проверяют прописанные дозы. Обоснована необходимость дополнения и обновления таблиц высших разовых и высших суточных доз активных фармацевтических ингредиентов ГФУ, введение общей статьи, объясняющей правила расчета максимальных рекомендованных терапевтических доз, и создание электронной базы данных максимальных рекомендованных терапевтических доз для электронных систем ведения истории болезни и выписки электронных рецептов.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 731-92-76.
E-mail: kssl-ipksf@ukrfa.kharkov.ua.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 30.01.2013 р.

УДК 615.276:547.583.5:547.459.5

ПОШУК ПРОТИЗАПАЛЬНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ЗАМІЩЕНИХ 5-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: артрит; глюкозамін; N-фенілантранілова кислота; синтез; фармакологічна активність

SEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY AGENTS AMONG D-(+)-GLUCOSYL AMMONIUM SALTS OF 5-NITRO SUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

M.V.Zupanets, S.M.Drogovoz, S.G.Isaev, M.M.Suleiman

National University of Pharmacy

Key words: arthritis; glucosamine; N-phenylanthranilic acid; synthesis; pharmacological activity

The synthesis of new substances of D-(+)-glucosyl ammonium salts of 5-nitro substituted N-phenylanthranilic acids has been carried out. The structure and purity of the substances studied have been confirmed by modern physicochemical methods of elemental, IR and PMR spectral, chromatographic analysis and qualitative reactions. On the model of Carrageenan-Induced Edema it has been experimentally found that the substances synthesized reveal the anti-inflammatory activity in equimolecular doses in relation to voltaren. A number of regularities of the "structure – activity" relationship has been determined. The research indicates the perspectiveness of the search of biologically active substances with the anti-inflammatory action in the range of D-(+)-glucosyl ammonium salts of 3-oxamoi substituted N-phenylanthranilic acids. The phenomenon of pharmacodynamic synergism revealed by interpotentiation of the pharmacological effects of glucosamine and N-phenylanthranilic acid is observed in the experiment.

Артрит на теперішній день є однією з найпоширеніших хвороб запального характеру, що вражає суглоби. Дані літератури свідчать, що від цієї хвороби страждає кожен сотий житель планети, переважно жінки у віці після 30 років [13]. Сучасні методи лікування артриту спрямовані на зменшення запалення, поліпшення функції суглобів і запобігання інвалідизації хворих.

Незважаючи на широкий асортимент протизапальних лікарських засобів, у світі продовжуються інтенсивні дослідження з пошуку нових та модифікації існуючих засобів з метою створення більш ефективних та безпечних антиартритних препаратів. Для розробки субстанцій з протизапальними властивостями і принципово новими механізмами їх дії вчені часто використовують модифікації відомих субстанцій з протизапальними властивостями. В остан-

ні роки в експериментальному та клінічному дослідженні традиційних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) велику увагу приділяють властивостям глюкозаміну (ГА), який має унікальні фармакологічні властивості: стимулює біосинтез макромолекул сполучної тканини, потенціює активність НПЗП, володіє мембраностабілізуючими, антиоксидантними, протизапальними, анальгетичними, хондро- та гастропротекторними властивостями тощо [4, 5, 6, 8]. ГА є найбільш поширеним природним аміноцукром, який входить до складу глікозаміногліканів, полісахаридів, глікопротеїнів і т. п. Останні знаходяться в структурі біологічних мембран, міжклітинної речовини, матриксу суглобного хряща та інших елементів сполучнотканинного походження [7, 11].

Професор І.А.Зупанець встановив, що у механізмі протиза-

пальної дії похідних ГА велике значення відіграє їх антиоксидантна активність, стабілізація лізосомних мембран, вплив на біогенні аміни та зменшення активності гіалуронідази [3, 4, 5]. Професор Л.В.Яковлева визначила принципово новий протизапальний механізм дії ГА, який полягає в активації гуморальної та пригніченні клітинної імунної відповіді, здатності зменшувати альтеративні і проліферативні фази запалення, брати участь в обмінних процесах та пригнічувати «дихальний вибух» нейтрофілів і транспорт кальцію [5]. В роботах В.О.Тулякова зазначено, що ГА стимулює біосинтез макромолекул сполучної тканини, потенціює активність НПЗП, а також володіє антиапоптичною активністю [5].

Також учені НФаУ довели, що перспективним напрямком є пошук протизапальних речовин серед похідних N-фенілантранілової кислоти (N-ФАК), до яких належить відомий протизапальний препарат мефенамова кислота. Похідні N-ФАК володіють

Таблиця

Результати досліджень антиексудативної активності D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот

Шифр речовини	R	Молекулярна маса	Доза речовин, мг/кг	Антиексудативна активність, %
1-БИСГ	H	437	10,99*	53,61**
2-БИСГ	2'-CH ₃	451	11,35*	57,43**
4-БИСГ	4'-OCH ₃	467	11,75*	36,87
5-БИСГ	3'-CH ₃	451	11,35*	49,88**
7-БИСГ	4'-CH ₃	451	11,35*	28,46**
8-БИСГ	2',3'-(CH ₃) ₂	465	11,70*	41,45**
Натрію диклофенак		318	ЕД ₅₀ = 8	50**
ГА гідрохлорид			50	19,6***

Примітки:

- 1) * – речовини еквімолекулярні натрію диклофенаку 8 мг/кг;
- 2) ** – $p < 0,05$, відхилення вірогідне по відношенню до контролю;
- 3) *** – за даними проф. І.А.Зупанця [6].

протизапальними, антипіретичними, анагетичними властивостями [2, 12]. Тому їх комбінації з солями ГА можуть стати основою при створенні нових НПЗП. У даній роботі ми продовжили пошук перспективних антиартритних препаратів у ряду похідних солей ГА та заміщених N-ФАК [9].

Матеріали та методи

Проведено скринінг протизапальної активності 6 сполук D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот (рис. 1).

Вищезазначені субстанції синтезовані на кафедрі медичної хімії НФаУ проф. С.Г.Ісаєвим зі співавт.

У якості експериментальної моделі було обрано карагенінове запалення стопи у мишей –

загальноприйняту та досить інформативну модель для вивчення антиексудативної активності потенційних антифлогістиків [1].

У досліді використано 48 білих нелінійних мишей масою 18-22 г, які були розподілені на 8 дослідних груп, з яких одна група – контрольна патологія, одна група – препарат порівняння, а шість груп – це 6 дослідних речовин.

Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково в об'ємі 0,3 мл на тварину в еквімолекулярній дозі по відношенню до натрію диклофенаку у дозі 8 мг/кг. Референтний препарат (ВОЛЬТАРЕН, «Novartis Pharma S.A.S.», табл. по 25 мг) вводили внутрішньошлунково у тому ж об'ємі, що і дослідні препарати у дозі 8 мг/кг. Кожну речовину

досліджували на 6 тваринах, які мали однакову масу тіла $\pm 1,5$ г. У контрольну групу брали також 6 тварин (маса тіла $\pm 1,5$ г), яким вводили дистильовану воду у тому ж об'ємі. Через 1 годину після введення досліджуваних речовин або референтного препарату викликали асептично-ексудативне запалення шляхом субплантарного введення у праву задню лапу 0,05 мл 1% розчину карагеніну [1]. З цією метою було використано α -карагенін виробництва «Fluka» (Швейцарія).

Через 3 години після введення препарату на піку патології тварин виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом та проводили ампутацію задніх кінцівок на рівні тазостегнового суглоба, їх зважували та розраховували абсолютну величину набряку за різницею між набряклою та здоровою стопою. Протизапальну активність оцінювали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримували дослідні об'єкти, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та розраховували за формулою:

$$A = \frac{\Delta M_k - \Delta M_d}{\Delta M_k} \times 100\%$$

де: A – активність (%);
 ΔM_k – маса набряку у групі контрольної патології (мг);
 ΔM_d – маса набряку у дослідній групі (мг).

Результати досліді обробляли методом математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Значущими вважали результати $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень з вивчення протизапальної активності різних за кількісним складом композицій на основі D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот наведені в таблиці. Кожна досліджувана ново-

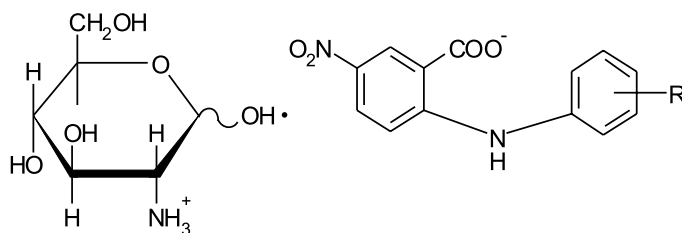


Рис. 1. Хімічна структура D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот

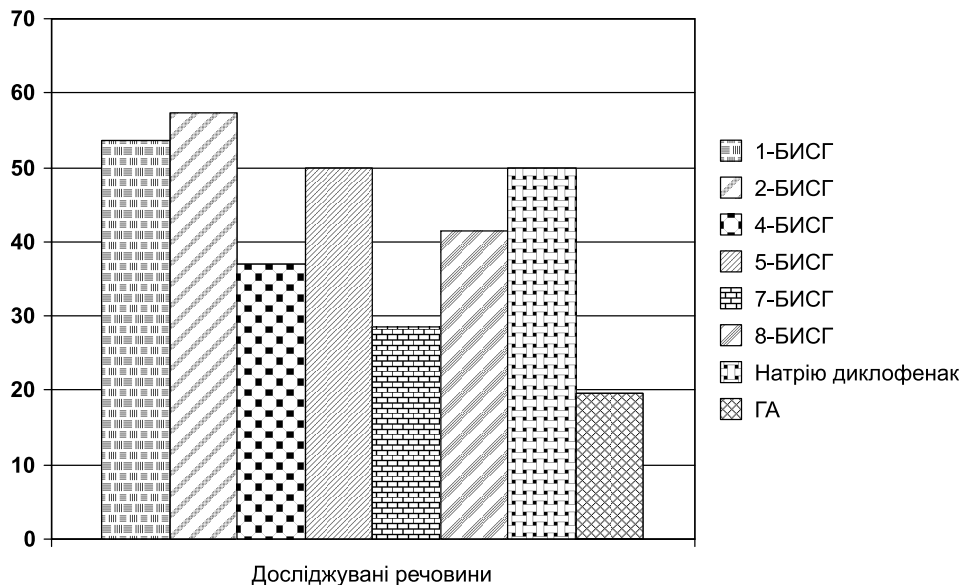


Рис. 2. Порівняння антиексудативної активності (%) D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот, натрію диклофенаку та глюкозаміну гідрохлориду

синтезована речовина відрізняється одна від одної природою замісника та/або його положенням у ароматичному кільці N-ФАК.

Як видно з таблиці та рис. 2, більшість речовин цієї хімічної групи має протизапальну активність. Але перспективними є речовини під шифром 2-БИСГ та 1-БИСГ. Вони за своєю протизапальною активністю (57,43 та 53,61%) ідентичні протизапальній активності натрію диклофенаку (50%), який є еталонним препаратом у лікуванні запальних процесів при артритах [6, 8, 10, 13]. Порівнюючи антиексудативний ефект з хімічною структурою досліджуваних речовин, слід зазначити, що така активність залежить від природи замісника в N-фенілантранілової кислоті. Так, речовини з радикалом гідрогену або метильним замісником у другому або четвертому положенні мають більш виражені протизапальні властивості (1-БИСГ, 2-БИСГ, 5-БИСГ). У цих речовинах спостерігається і найменша молекулярна маса, а для речовини 1-БИСГ доза речовини на масу тварини була найменшою (табл.). Речовини під шифром 4-БИСГ та 7-БИСГ проявили найменшу

протизапальну активність серед груп досліджуваних препаратів, відповідно, до 36,87% та 28,46%. Низька активність обумовлена розташуванням замісника у четвертому положенні ароматичного кільця N-ФАК ($R=4'-OCH_3$; $R=4'-CH_3$). Отже, на протизапальну активність впливає як хімічна особливість замісника, так і його розташування та молекулярна маса сполуки. Паралельне вивчення властивостей ГА дозволило більш детально інтерпретувати зв'язок хімічної структури з дією досліджуваних речовин [3, 7]. Антиексудативна активність ГА у дозі 50 мг/кг була помірною та склала на 3-тю годину карагенінового запалення 19,6%. Дія ГА тривала на протязі трьох годин, що пов'язано з високою метаболічною здатністю даного аміноцукру [6]. Аналіз хімічної структури та ступеня протизапальної дії 6-ти новосинтезованих досліджуваних сполук показав наявність феномену фармакодинамічного синергізму, що проявлявся взаємопотенціюванням фармакологічних ефектів ГА та N-ФАК.

Синтез та вивчення протизапальних властивостей 6 хімічних речовин підтвердили при-

пущення щодо перспективності створення композиції на основі солей ГА та N-ФАК.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз отриманих результатів дослідження 6 хімічних сполук показав, що D-(+)-глюкозиламонієві солі заміщених N-фенілантранілових кислот чинять виражений антиексудативний ефект та є перспективною групою для подальшого пошуку безпечних речовин з протизапальною активністю.

2. На моделі карагенінового запалення встановлено, що найбільш активними сполуками цієї групи є 1-БИСГ та 2-БИСГ, які проявили протизапальну активність, відповідно, на 53,61% та 57,43%. Ці дві речовини за антиексудативною активністю ідентичні референтному препарату «Вольтарену». Дані сполуки відрізняються від інших досліджуваних сполук тим, що мають заміщений гідроген в ароматичному кільці, метильний радикал ($2'-CH_3$) та найменшу молекулярну масу.

3. Серед цих речовин більшу протизапальну активність має 2-БИСГ (57,43 %), який у другому положенні ароматичного кільця має металічний радикал.

4. У 6 досліджуваних сполук макодинамічного синергізму, що ням фармакологічних ефектів спостерігається феномен фар- проявлявся взаємопотенціюван- ГА та N-ФАК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жезунова Г.П. // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, №4. – С. 13-17.
3. Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. // Клінічна фармація. – 2002. – Т. 6, №2. – С. 48-50.
4. Зупанець І.А., Шебеко С.К. // Здоров'я України. – 2008. – №21/1. – С. 70-71.
5. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – №2 (9). – С. 3-8.
6. Hua J., Suguro S., Iwabuchi K. et al. // *Inflamm. Res.* – 2004. – Vol. 53. – P. 680-688.
7. Huskisson E. // *The J. of Intern. Medical Res.* – 2008. – Vol. 36 (6). – P. 6.
8. Keller L. // *Adv. Nurse Pract.* – 2003. – Vol. 11, №6. – P. 19-21.
9. Persiani S., Rotini R., Trisolino G. et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15. – P. 764-772.
10. Steinmeyer J., Konttinen Y.T. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2006. – Vol. 58. – P. 168-211.
11. Tannis A.J., Barban J., Conquer J.A. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2004. – Vol. 12. – P. 506-511.
12. Zapala L., Kalembkiewicz J. // *Talanta.* – 2006. – Vol. 69. – P. 601-607.
13. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, №13. – P. 141.

ПОШУК ПРОТИЗАПАЛЬНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ЗАМІЩЕНИХ 5-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНИЛОВИХ КИСЛОТ

М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: артрит; глюкозамін; N-фенілантранілова кислота; синтез; фармакологічна активність

Проведено синтез нових речовин D-(+)-глюкозиламонієвих солей 5-нітро-N-фенілантранілових кислот. Будова та чистота досліджуваних речовин підтверджена сучасними фізико-хімічними методами елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу та якісними реакціями. Експериментально встановлено на моделі «карагенинового набряку», що новосинтезовані речовини в еквімолекулярних дозах по відношенню до вольтарену проявляють, відповідно, протизапальну активність. Встановлено ряд закономірностей зв'язку «будова-активність». Дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин з протизапальною дією в ряду D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро-N-фенілантранілових кислот. У досліді спостерігається феномен фармакодинамічного синергізму, що проявлявся взаємопотенціюванням фармакологічних ефектів глюкозаміну та N-фенілантранілової кислоти.

ПОИСК ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-НИТРО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: артрит; глюкозамин; N-фенілантраніловова кислота; синтез; фармакологічна активність

Осуществлен синтез новых веществ D-(+)-глюкозиламмониевых солей 5-нитро-N-фенілантраніловых кислот. Строение и чистота исследуемых веществ подтверждена современными физико-химическими методами элементного, ИК-, ПМР-спектрального, хроматографического анализа и качественными реакциями. Экспериментально установлено на модели «карагенинового отека», что новосинтезированные вещества в эквімолекулярных дозах по отношению к вольтарену проявляют противовоспалительную активность. Установлен ряд закономірностей связи «строение-активность». Исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ с противовоспалительным действием в ряду D-(+)-глюкозиламмониевых солей заміщених 5-нітро-N-фенілантраніловых кислот. В опыте наблюдается феномен фармакодинамического синергизма, который проявлялся взаимопотенцированием фармакологических эффектов глюкозамина и N-фенілантраніловова кислоты.

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

Надійшла до редакції 19.03.2013 р.

УДК 615.454.1:618.15 – 002:636.028

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

К.В.Дроговоз, Г.В.Зайченко, М.О.Ляпунов, О.С.Бусигін**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»*

Ключові слова: неспецифічний вагініт; самиці щурів; вагінальний крем

THE PHARMACOLOGICAL SUBSTANTIATION OF A NEW COMBINED CREAM WITH TERBINAFINE FOR TREATING NONSPECIFIC VAGINITIS

K.V.Drogovoz, G.V.Zaychenko, M.O.Lyapunov, O.S.Busygin**

*Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy, State Research Centre of Drugs**

Key words: non-specific vaginitis; female rats; vaginal cream

Infectious and inflammatory diseases of the genital tract, the most common of which are non-specific vaginitis, are the actual problem in modern gynecology the mixed infection is often the etiological factor of the later. At present among the variety of antifungal agents for systemic application the derivatives of azoles, which are resistant to fungi, are used. Terbinafine is a derivative of allylamines. Among vaginal drugs there are no medicines with such active ingredient for the present time. On the model of experimental traumatic-bacterial and fungal vaginitis the therapeutic effect of a new combined vaginal cream, which includes antimycotic terbinafine and antibiotic clindamycin, being not inferior to the reference drug – vagiklin by its pharmacological action, has been found. the regression index of pathological manifestations of vaginitis, such as hyperemia, edema of the mucous membranes and the presence of eroded lesions have had the same dynamics as that of the animals treated with the reference drug. It gives grounds for further clinical study of a new cream and its introduction in the gynecological practice.

За останні 10 років серед гінекологічних захворювань у популяції домінують інфекційні захворювання піхви та шийки матки, за рахунок чого інтерес лікарів акушерів-гінекологів до даної патології не згасає [2, 4, 5]. Серед великого різномайття сексуально-трансмисивних інфекцій збільшилась кількість запальних захворювань, викликаних мікроорганізмами, які входять до складу нормального біотопу піхви [6]. За певних обставин індигенна флора набуває патогенних властивостей та стає причиною неспецифічного вагініту. До факторів розвитку даної патології відносяться ті, що спричиняють формування відносного імунодефі-

циту жінки, а саме: погіршення екологічного середовища, неконтрольований прийом лікарських засобів (антибіотиків, цитостатиків, гормонів, контрацептивів), екстрагенітальні захворювання (анемії, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози та ін.), тривале застосування засобів інтимної гігієни (тампонів, прокладок низької якості). Також розвиток неспецифічного вагініту спричиняють стани, пов'язані з напруженою захисно-адаптаційних механізмів макроорганізму, а саме часті ГРВІ, перевтомлення, стреси тощо [10].

Дуже часто жінки звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях захворювання пі-

ля спроб невдалого самолікування, що тягне за собою розвиток серйозних ускладнень, таких як висхідний уретрит, сальпінгоофорит, ендометрит [11]. У нормі шийка матки виконує роль одного з бар'єрів у розповсюдженні інфекції за рахунок анатомічної вузості свого каналу, наявності слизової пробки, до складу якої входять IgA, лізоцим. Пошкодження шийки матки у пологах, під час абортів, діагностичних вишкрібань призводить до порушення анатомічної будови цервікального каналу та не виконання ним своїх захисних функцій [7].

Серед етіологічних чинників, що призводять до розвитку неспецифічного вагініту, все більше зустрічаються полімікробні асоціації, так звані мікст-інфекції з характерними тільки їм біологічними властивостями [1].

Дуже часто однією зі складових мікст-інфекцій є патоген-

К.В.Дроговоз – здобувач кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

М.О.Ляпунов – доктор фармац. наук, головний науковий співробітник ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» (м. Харків)

ні гриби. Серед різноманітних протигрибкових препаратів для системного застосування найбільш часто застосовують похідні азолу (флуконазол, кетоконазол та ін.), але на сьогодні до них все частіше виявляються явища резистентності [8]. Оскільки протигрибкових препаратів широкого спектра дії для локального застосування при неспецифічному вагініті не так багато, доцільним є вивчення дії препарату, що містить похідне аліламінів – тербінафін, для інтравагінального введення. До теперішнього часу серед вагінальних лікарських засобів препаратів з таким активним інгредієнтом ще не було.

Тербінафін належить до класу протигрибкових препаратів з високим лікувальним потенціалом, до того ж він є найреальніше вивченим засобом для лікування дерматомікозів [6]. Як і інші аліламіни, він блокує фермент скваланепоксидазу гриба, що порушує процес його розмноження, за рахунок чого і здійснюється терапевтичний ефект [12].

Метою дослідження стало вивчення лікувальної дії нового комбінованого вагінального крему, до складу якого входить тербінафін та кліндаміцин у порівнянні з двокомпонентними капсулами вагіклін, що містять клотримазол та кліндаміцин, які місцево застосовуються на фоні експериментального травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів.

Матеріали та методи

Вивчення нового вагінального крему проводилось у дослідних *in vivo* на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у білих нелінійних щурів [3]. В експерименті було використано 32 самки масою 170-200 г. Тварин було поділено на 4 групи по 8 у кожній: 1-а група – інтактний контроль (здорові самки), 2-а – контрольна па-

тологія (неліковані щури з травматично-бактеріально-грибковим вагінітом), 3-я – тварини, яким на фоні патології вводили новий досліджуваний крем, 4-а – щури, яких лікували референтним препаратом «Вагіклін». Протягом перших 3-х діб проводили скарифікацію слизової оболонки піхви (СОП), формуючи травматичний вагініт. На 3-ю добу у піхву щурів вводили культуру *S.albicans*, а на 5-у – культуру *S.aureus*. Починаючи з 6-ої та до 11-ої доби включно проводили лікування щурів досліджуваними препаратами. Усі препарати вводили у лікувальному режимі інтравагінально: один раз на день. Оцінку лікувальної дії проводили за макроскопічними показниками стану слизової оболонки піхви: наявністю гіперемії, набряку, ерозивних уражень, інтенсивністю та характером виділень з піхви. Отримані результати оцінювали за бальною шкалою від нуля до трьох балів.

Результати та їх обговорення

Як у клінічних, так і в експериментальних умовах розвиток інфекційно-запального процесу супроводжувався макроскопічними змінами стану слизової оболонки піхви (СОП). Протягом експерименту встановлено, що у порівнянні з інтактними тваринами, СОП яких була чистою блідо-рожевого кольору, у тварин з модельованою патологією спостерігали гіперемію, набряк, ерозивні пошкодження. Також спостерігались патологічні вагінальні виділення. Моніторинг цих показників під час лікування дає змогу зробити певні висновки щодо терапевтичної ефективності досліджуваних препаратів.

Отже, гіперемія СОП у тварин групи контрольної патології з'явилась вже на 2-у добу експерименту та до 7-ої доби включно зросла у 1,5 рази. Інтенсив-

ність прояву цього показника запалення у нелікованих тварин з 7-ої по 11-у добу включно була однаковою і лише на 12-у добу досліді почала достовірно зменшуватись. Таким чином, до кінця експерименту патологічний процес у піхві щурів, яких не лікували, до кінця не зникав (табл. 1).

У тварин, яких лікували новим досліджуваним комбінованим препаратом, показник гіперемії СОП до 6-ої доби включно суттєво не відрізнявся від такого у тварин групи контрольної патології. Суттєвих та достовірних змін цей показник набував на 7-му добу досліді, зменшуючись з одиниці на 6-у добу до 0,5 на 7-у. Зникав такий прояв у лікованих кремом тварин на 8-му добу експерименту, тобто на 3-ю добу лікування.

У групі тварин, яким вводили референтний препарат «Вагіклін», динаміка показника гіперемії була такою ж, як і у тварин, яких лікували новим досліджуваним кремом. Поява гіперемії СОП спостерігалася на 3-ю добу досліді. Інтенсивність показника була однаковою до 6-ої доби включно. Починаючи з 7-ої доби досліді, показник гіперемії достовірно зменшувався у 3 рази відносно тварин групи контрольної патології. Вже з 8-ої доби та до кінця експерименту гіперемія повністю зникла (табл. 1).

Отже, аналізуючи динаміку змін такого показника запального процесу, як гіперемія СОП, можна зробити висновок, що дія виучуваного крему не відрізнялась від такої у референтного засобу, що свідчило про терапевтичну ефективність нового комбінованого крему.

Наступним маркером запального процесу у піхві, на підставі якого простежувалась терапевтична дія досліджуваних препаратів, був набряк СОП. Поява цього прояву вагініту та його розвиток до 7-ої доби включ-

Таблиця 1

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндаміцином та вагікліну на показник гіперемії слизової оболонки піхви на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів (n=32)

Доба експерименту	Група тварин / Сума балів Me (LQ;UQ)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	вагініт + тербінафін і кліндаміцин	вагініт + вагіклін
1-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
2-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	1,0 (0,5; 1,0) ¹	0,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;1,0)
3-я доба – скарифікація СОП + інфікування <i>S.albicans</i>	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (0,0;1,0) ^{1,2}	0,5(0,0;1,0) ^{1,2}
4-а доба спостереження	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (0,5;1,0) ¹	1,0 (0,0;1,0) ¹
5-а доба – інфікування <i>S.aureus</i>	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (1,0;2,0) ¹	1,0(1,0;2,0) ¹
6-а доба – початок лікування	0 (0;0)	1,0 (0,5;1,5) ¹	1,0 (1,0;2,0) ¹	1,0(1,0;2,0) ¹
7-а доба лікування	0 (0;0)	1,5 (0,5;2,0) ¹	0,5 (0,0;1,0) ¹	0,5(0,0;1,0) ¹
8-а доба лікування	0 (0;0)	1,5 (0,5;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,5) ²	0,0 (0,0;0,5) ²
9-а доба лікування	0 (0;0)	1,5 (0,5;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,5) ²	0,0 (0,0;0,5) ²
10-а доба лікування	0 (0;0)	1,5 (0,5;2,5) ¹	0,0 (0,0;0,5) ²	0,0 (0,0;0,5) ²
11-а доба – кінець лікування	0 (0;0)	1,5 (0,5;2,5) ¹	0,0 (0,0;0,5) ²	0,0 (0,0;0,5) ²
12-а доба – виведення тварин з досліду	0 (0;0)	1,0 (0,0;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,5)

Примітки:

- 1) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю $p \leq 0,05$;
 2) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології $p \leq 0,05$.

но мали однакову динаміку у трьох дослідних групах: починав формуватися на 2-у добу експерименту, пік розвитку сягав на 6-у добу (до початку лікування), однак потім у тварин групи контрольної патології значення цього маркера залишались сталими до кінця експерименту та були на одну одиницю достовірно більшими, ніж у тварин групи інтактного контролю (табл. 2). Лише на 10-у та 12-у добу значення показника збільшилось на 1,5 одиниці відносно показників тварин з групи інтактного контролю, що свідчило про збудження патологічного процесу на СОП. Стосовно ж тварин дослідних груп цей показник запального процесу на СОП достовірно зникав на 3-ю добу лікування (8-а доба досліду) одночасно в обох групах (табл. 2). Отже, оцінюючи такий показник запального процесу, як набряк СОП для оцінки ефективності лікування дослідними препаратами, можна зробити висновок, що терапевтична дія

нового комбінованого крему та референтного засобу вагікліну не мала достовірної різниці.

Під час макроскопічного огляду СОП щурів відмічена поява ерозій, у зв'язку з чим було вирішено дослідити цей показник. Досліджуючи СОП щурів з групи контрольної патології, простежували появу цього показника на 5-у добу досліду (табл. 3). При статистичній обробці цих даних було відмічено достовірне відносно інтактних тварин підвищення цього показника. Пік розвитку цієї ознаки вагініту спостерігався на 6-у добу експерименту, він був достовірно (на дві одиниці) вищим, ніж показник у тварин групи інтактного контролю та тримався до 7-ої доби спостереження. Починаючи з 8-ої доби, показник ерозивних пошкоджень СОП почав зменшуватися, сягнувши позначки в одну одиницю, однак на цьому значенні залишався до кінця досліду. Як і при дослідженні попередніх маркерів патологічного процесу, динаміка змін

ерозивних пошкоджень СОП у двох дослідних групах була однаковою, а саме поява ерозій на СОП спостерігалась на 5-у добу експерименту, пік розвитку патологічного маркера – на 6-у добу, складаючи дві одиниці. Початок лікувального ефекту відмічався на 7-у добу досліду, тобто зниження показника з 2-х одиниць до однієї з остаточним зникненням патологічного прояву запального процесу на 10-у добу експерименту (табл. 3).

Останнім макроскопічним показником, який мав інформативне значення для оцінки лікувальних властивостей досліджуваних препаратів стало спостереження за вагінальною ексудатцією. Виділення з піхви мали вигляд гнійно-сирнистого ексудату та були різної інтенсивності прояву. Оцінка цього показника була також переведена у бали та статистично опрацьована. Початок фази ексудатції, поява якої свідчила про розвиток певної стадії запального процесу, у тварин групи контрольної

Таблиця 2

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндамицином та вагікліну на показник набряку слизової оболонки піхви на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів (n=32)

Доба експерименту	Група тварин / Сума балів Me (LQ;UQ)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	вагініт + тербінафін і кліндамицин	вагініт + вагіклін
1-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
2-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	1,0 (0,5;1,0) ¹	0,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)
3-я доба – скарифікація СОП + інфікування <i>S.albicans</i>	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0(0,0;1,0) ^{1,2}	0,5(0,5;0,5) ^{1,2}
4-а доба спостереження	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0(0,5;1,0) ¹
5-а доба – інфікування <i>S.aureus</i>	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (1,0;2,0) ¹	1,0 (1,0;1,5) ¹
6-а доба – початок лікування	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹
7-а доба лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,5) ¹	1,0 (0,5;1,0) ¹	1,0 (0,0;1,5) ¹
8-а доба лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,5) ¹	0,0 (0,0;1,0) ²	0,0 (0,0;0,5) ²
9-а доба лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,5) ¹	0,0 (0,0;1,0) ²	0,0 (0,0;1,0) ²
10-а доба лікування	0 (0;0)	1,5 (0,5;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,5) ²	0,0 (0,0;0,0) ²
11-а доба – кінець лікування	0 (0;0)	1,0 (0,5;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,5) ²	0,0 (0,0;0,0) ²
12-а доба – виведення тварин з досліду	0 (0;0)	1,5 (0,0;2,5) ¹	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,0) ²

Примітки:

1) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю $p \leq 0,05$;2) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології $p \leq 0,05$.

Таблиця 3

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндамицином та вагікліну на показник ерозії слизової оболонки піхви на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів (n=32)

Доба експерименту	Група тварин / Сума балів Me (LQ;UQ)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	вагініт + тербінафін і кліндамицин	вагініт + вагіклін
1-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
2-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
3-я доба – скарифікація СОП + інфікування <i>S.albicans</i>	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,5)
4-а доба спостереження	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,5)
5-а доба – інфікування <i>S.aureus</i>	0 (0;0)	1,0 (0,5;1,0) ¹	1,0 (1,0;1,5) ¹	1,0 (1,0;2,0) ¹
6-а доба – початок лікування	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (1,5;2,0) ¹
7-а доба лікування	0 (0;0)	2,0 (2,0;2,0) ¹	1,0 (1,0;1,0) ^{1,2}	1,0(1,0;1,0) ^{1,2}
8-а доба лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,5) ¹	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (1,0;1,0) ¹
9-а доба лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,5) ¹	1,0 (1,0;1,0) ¹	1,0 (1,0;1,0) ¹
10-а доба лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²
11-а доба – кінець лікування	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²
12-а доба – виведення тварин з досліду	0 (0;0)	1,0 (1,0;1,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²

Примітки:

1) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю $p \leq 0,05$;2) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології $p \leq 0,05$.

Таблиця 4

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндаміцином та вагікліну на показник виділень з піхви на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів (n=32)

Доба експерименту	Група тварин / Сума балів Me (LQ;UQ)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	вагініт + тербінафін і кліндаміцин	вагініт + вагіклін
1-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
2-а доба – скарифікація СОП	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
3-я доба – скарифікація СОП + інфікування <i>S.albicans</i>	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
4-а доба – спостереження	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
5-а доба – інфікування <i>S.aureus</i>	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)	0 (0;0)	0,0 (0,0;0,0)
6-а доба – початок лікування	0 (0;0)	2,0 (1,5;3,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹
7-а доба лікування	0 (0;0)	3,0 (2,0;3,0) ¹	2,0 (2,0;3,0) ¹	2,0 (2,0;3,0) ¹
8-а доба лікування	0 (0;0)	3,0 (2,0;3,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (2,0;2,5) ¹
9-а доба лікування	0 (0;0)	2,5 (2,0;3,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹	2,0 (2,0;2,0) ¹
10-а доба лікування	0 (0;0)	2,0 (2,0;3,0) ¹	1,0(0,5;1,0) ^{1,2}	1,0 (0,5;1,0) ^{1,2}
11-а доба – кінець лікування	0 (0;0)	2,0 (1,5;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²
12-а доба – виведення тварин з досліду	0 (0;0)	1,5 (1,0;2,0) ¹	0,0 (0,0;0,0) ²	0,0 (0,0;0,0) ²

Примітки:

- 1) ¹ – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю $p \leq 0,05$;
2) ² – статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології $p \leq 0,05$.

патології спостерігався на 6-у добу експерименту (табл. 4). Добігши піку свого розвитку на 7-у та 8-у добу досліду та дорівнюючи трьом одиницям, цей показник почав поступово зменшуватись на 9-ту добу досліду, складаючи 2,5 одиниць. На 10-ту на 11-у добу він був достовірно вищим за такий у тварин інтактного контролю на дві одиниці. Наприкінці експерименту інтенсивність виділень з вагіни достовірно зменшилась, однак зовсім не зникла та була на 1,5 одиниці більшою за таку в інтактних тварин. У лікованих тварин з двох дослідних груп виділення з піхви з'явилися на 6-у добу до початку лікування

та дорівнювали двом одиницям. На відміну від досліджуваного показника у тварин групи контрольної патології цей показник не зростав надалі, а під дією досліджуваних препаратів залишався на позначці у дві одиниці до 9-ої доби включно. На 10-у добу виділення з піхви зменшились, що у цифровому еквіваленті складало один бал, а на 11-у добу цей показник у двох дослідних групах повністю зник (табл. 4). Отже, можна зробити висновок, розглядаючи даний показник, що лікувальний ефект комбінації тербінафіну та кліндаміцину достовірно не відрізнявся від лікувальної дії референтного засобу.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що лікувальний ефект нового комбінованого крему для місцевого лікування вагініту, до складу якого входить антимікотик тербінафін та антибіотик кліндаміцин, не поступається лікувальній дії референтного препарату «Вагіклін». Оскільки на фармацевтичному ринку України існує небагато антифунгіцидних препаратів для місцевого лікування вагініту, до більшості яких сформувалась резистентність, доцільним є подальше клінічне дослідження препарату «Тербінафін» для топікального застосування при вагінітах мікстової етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. // Гінеколог. – 2005. – №4. – С. 15-18.
2. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. // Акушерство и гинекол. – 2008. – №1. – С. 3-6.
3. Методы экспериментального изучения БАВ на моделях вульвовагинита: Метод. рекоменд. – К.: Авиценна, 2003. – 19 с.
4. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. // Рос. вестник акушер.-гинекол. – 2007. – №4. – С. 36-39.

5. *Beghin B., Bernaille J., Bruhat M.-A. et al. // Reprodуктивное здоровье женщины. – 2008. – №3 (37). – С. 70-74.*
6. *Evans E.G.V. // Rev. Contemp. Pharmacother. – 1997. – Vol. 8. – P. 325-341.*
7. *Lamont R.F., Taylor-Robinson D. // BJOG. – 2010. – Vol. 117, №1. – P. 119-120.*
8. *Linda O., Eckert L.O. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, №12. – P. 1244-1252.*
9. *Linhares I.M., Giraldo P.C., Baracat E.C. // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2010. – Vol. 56, №3. – P. 370-374.*
10. *Petersen E.E. Infections in Obstetrics and Gynecology: Textbook and Atlas. – New York: Thieme, 2006. – 260 p.*
11. *Quan M. // Postgrad. Med. – 2010. – Vol. 122, №6. – P. 117-127.*
12. *Ryder N.S. // Rev. Cont. Pharmacother. – 1997. – Vol. 8. – P. 275-288.*

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

К.В.Дроговоз, Г.В.Зайченко, М.О.Ляпунов, О.С.Бусигін**

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»**

Ключові слова: неспецифічний вагініт; самиці щурів; вагінальний крем

Актуальною проблемою у сучасній гінекології є інфекційно-запальні захворювання статевого тракту, найбільш розповсюдженими з яких є неспецифічні вагініти. Етіологічним фактором останніх все частіше виступає мікст-інфекція. На сьогоднішній день серед різноманітних протигрибкових засобів для системного застосування використовують похідні азолу, до яких встановлена резистентність грибів. Тербінафін – похідне аліламінів. Серед вагінальних засобів препаратів з таким активним інгредієнтом до теперішнього часу ще не було. На моделі експериментального травматично-бактеріально-грибкового вагініту встановлено лікувальний ефект нового комбінованого вагінального крему, до складу якого входить антимікотик тербінафін та антибіотик кліндамицин, який не поступається за фармакологічною дією препарату порівняння «Вагіклін». Показники регресії патологічних проявів вагініту, таких як гіперемія, набряк слизової оболонки та наявність ерозивних пошкоджень мали таку ж динаміку, як і у тварин, яких лікували референтним препаратом. Це створює підґрунтя для подальшого клінічного вивчення нового крему та його впровадження в гінекологічну практику.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО КРЕМА С ТЕРБИНАФИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА

Е.В.Дроговоз, А.В.Зайченко, Н.А.Ляпунов, А.С.Бусыгин**

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, ГП «Государственный научный центр лекарственных средств»**

Ключевые слова: неспецифический вагинит; самки крыс; вагинальный крем

Актуальной проблемой в современной гинекологии являются инфекционно-воспалительные заболевания половых путей, наиболее распространенные из которых неспецифические вагиниты. Этиологическим фактором последних все чаще выступает микст-инфекция. На настоящий момент среди разнообразных противогрибковых средств для системного применения используют производные азолов, к которым установлена резистентность грибков. Тербинафин – производное алиламинов. Среди вагинальных средств препаратов с таким активным ингредиентом до этого времени ещё не было. На модели экспериментального травматически-бактериально-грибкового вагинита установлен лечебный эффект нового комбинированного вагинального крема, в состав которого входит антимикотик тербинафин и антибиотик кліндамицин, который не уступает по своему фармакологическому действию препарату сравнения «Вагиклин». Показатель регрессии патологических проявлений вагинита, таких как гиперемия, отек слизистой оболочки и наявность эрозивных поврежденных имели такую же динамику, как и у животных, леченных референтным препаратом. Это дает основание для дальнейшего клинического изучения нового крема и его внедрения в гинекологическую практику.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 704-15-54.
E-mail: katrin_vlad84@mail.ru.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 05.11.2012 р.

УДК 616.127-005.8:615.015.001.5

ОЦІНКА АНТИАПОПТОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АДЕМОЛУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЗА ВПЛИВОМ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНІВ РАНЬОГО РЕАГУВАННЯ

О.А.Ходаківський, С.В.Павлов*, Н.В.Бухтіярова*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова
Запорізький державний медичний університет*

Ключові слова: адемола; інфаркт міокарда; експресія генів; апоптоз

ESTIMATION OF THE ANTIAPOPTOTIC ACTIVITY OF ADEMOL UNDER CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION BY THE LEVEL OF ITS INFLUENCE ON EXPRESSION OF GENS OF EARLY REACTION

O.A.Khodakivsky, S.V.Pavlov*, N.V.Bukhtiyarova*

Vinnitsya National Medical University named after M.I.Pirogov, Zaporizhzhia State Medical University*

Key words: ademol; myocardial infarction; gens expression; apoptos

It has been determined in experiments in rats that the model small-focal myocardial infarction formed on the background of 3 days (once every 24 hours) introduction of the coronary spastic agent pituitrin (1 unit/kg) and then β -adrenomimetic isoprenalin (isadrin), 200 mg/kg intramuscularly) is accompanied by prevalence of the necrotic type of death of cardiomyocytes in the nidus of ischemia and activation of the processes of apoptosis in perifocal areas. The experimental therapy of rats with the derivative of 1-adamantiloxy-3-morfolino-2 propanol (under the conventional name of ademol) in the dose of 10 mg/kg intraperitoneally promotes inhibition of the processes of necrotisation of cardiomyocytes in the nidi of ischemia and transformation of the morphological type of the cellular death from necrotic to more "soft" apoptotic one. At the same time in the perifocal areas the inhibition of apoptosis is observed, it is manifested by increasing quantity of products of expression of c-fos and bcl-2 gens. This corrective influence of ademol on the types of death of cardiomyocytes can be one of the mechanisms of its cardioprotective action.

Згідно з сучасними уявленнями при інфаркті міокарда (ІМ) безпосередньо в осередках ішемії за рахунок майже повної відсутності синтезу АТФ переважають процеси некротичної загибелі кардіоміоцитів, а в перехідній зоні порівняно менший енергодефіцит сприяє ініціації механізмів апоптозу [5, 7, 8, 10]. Апоптотична загибель, при якій клітини утилізуються шляхом утворення апоптотичних тілець та їх подальшого фагоцитозу, є порівняно з некрозом більш бажаною. На відміну від апоптозу некроз клітини супроводжується її вакуолізацією, набуханням, лізисом мембран, виходом клітинного вмісту в міжклітинний простір із посиленням синтезу прозапальних медіаторів та цитокінів, наростанням запального процесу; отже, некроз є більш грубим

порушенням тканинних структур [12]. Постреперфузійне ураження кардіоміоцитів може призвести до їх гібернації – зменшення локальної скоротливості міокарда, що істотно знижує його потребу в кисні та дозволяє підтримувати синтез АТФ у кардіоміоцитах на рівні, що є достатнім для їх існування [1, 9, 11]. Переважна більшість гібернованих клітин (особливо тих, що безпосередньо знаходяться в ішемічному вогнищі) гине шляхом вторинного некрозу. Одним із небагатьох шляхів відновлення їх морфофункціональної здатності є трансформація типу клітинної смерті, а саме переключення некрозу на апоптоз із одночасною активацією антиапоптотичних факторів [6].

Пошук нових речовин, кардіопротекторна дія яких була б

зумовлена їх безпосереднім корегувальним впливом на співвідношення різних механізмів клітинної смерті в умовах ІМ, є актуальною задачею фармакології. Однією з таких перспективних сполук, на нашу думку, може стати похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (адемола). За даними наших попередніх досліджень, адемола володіє захисною дією на ішемізований міокард та виявляє стимулювальні властивості на вільний кровообіг [2, 3].

Мета дослідження – охарактеризувати вплив адемоли на реалізацію різних шляхів загибелі кардіоміоцитів в умовах ішемічного ураження серцевого м'язу як одного з імовірних механізмів його кардіопротекторної дії.

Матеріали та методи

Досліди проведені на білих щурах-самцях масою 160-170 г. Дрібновогнищевий ІМ моделювали шляхом введення протя-

О.А.Ходаківський – канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

С.В.Павлов – канд. біол. наук, старший викладач кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету

гом 3 діб коронаростастичного агента пітуїтрину (1 Од/кг) підшкірно, а потім $\beta_{1,2}$ -адреноміметика ізопреналіну (ізадрину, 200 мг/кг внутрішньом'язово). Адемол та препарат порівняння корвітин вводили також протягом 3 діб в однаковій дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) через 20 хв після введення ізадрину [4]. Після завершення дослідження на 4-ту добу після початку моделювання ІМ тварини виводились з експерименту шляхом передозування тіопенталу натрію. Для гістоімунохімічних досліджень брали верхівку серця, яку вміщували на 24 год у фіксатор Буена і після стандартної гістологічної проводки заливали у парафін. На ротаційному мікромомі виготовляли 15-мікронні зрізи серцевого м'яза, які депарафінували за стандартною методикою. Для виявлення експресії в міокарді білка c-fos та bcl-2 використовували імуногістохімічний метод непрямой імунофлюоресценції. Спочатку на зрізи наносили первинні антитіла до досліджуваних білків (Sigma Chemical, USA) та інкубували при кімнатній температурі впродовж 60 хв. Після інкубації зрізи промивали 0,1 М фосфатним буфером. На флуоресцентному мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина) дослідження c-fos- та bcl-2-імунопозитивних кардіоміоцитів здійснювали за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4922 (COHU Inc., США) і вводили в комп'ютерну програмно-апаратну систему цифрового аналізу зображення VIDAS. Зображення аналізували в автоматичному режимі [4]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0 із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

При гістоімунохімічній оцінці динаміки експресії гену раннього реагування c-fos в ішемі-

Таблиця
Рівень експресії генів раннього реагування c-fos та bcl-2 у кардіоміocyтах щурів із пітуїтрин-ізадринною моделлю інфаркту міокарда на тлі лікувального введення адемола та корвітину ($M \pm m$, $n=40$)

Показники	Кількість c-fos-позитивних кардіоміоцитів (на 1 мм ²)	Кількість bcl-2-позитивних кардіоміоцитів (на 1 мм ²)
Інтактні тварини	148,00±5,92	85,50±3,09
ІМ + 0,9% NaCl (контроль)	99,80±4,90* (-32,5%)	65,60±2,58* (-23,3%)
ІМ + адемол (10 мг/кг в/о)	131,13±6,53# (-11,1%) [+31,4%]	75,63±2,24*# (-11,5%) [+15,3%]
ІМ + корвітин (10 мг/кг в/о)	116,00±6,95*# (-21,6%) [+16,2%]	68,67±2,75* (-19,7%) [+4,7%]

Примітки:

- 1) ІМ – інфаркт міокарда;
- 2) в/о – внутрішньоочеревинно;
- 3) * – $p < 0,05$ відносно відповідного показника інтактних щурів;
- 4) # – $p < 0,05$ відносно відповідного показника контрольної групи;
- 5) у круглих дужках – зміна (%) відносно показника інтактних тварин, у квадратних дужках – відносно показника контрольної групи.

зованому міокарді щурів встановлено, що на 4-ту добу після моделювання дрібновогнищезового ІМ в кардіоміocyтах спостерігалось вірогідне зниження вмісту білка c-fos. На користь такого твердження вказувало зменшення кількості c-fos-позитивних кардіоміоцитів в умовах даної патології в середньому на 32,5% ($p < 0,05$) (табл.).

Таке інтенсивне (майже на третину) зниження експресії досліджуваного гена може свідчити про переважання некротичного типу загибелі кардіоміоцитів в осередках ішемії. На нашу думку, це пов'язано із відсутністю кровопостачання окремих ділянок серцевого м'яза за рахунок спазму артерій у відповідь на повторне введення ізадрину, що і призвело до розвитку дифузної ішемії міокарда. В осередках мікроінфаркту окремі групи кардіоміоцитів перебували в аноксичних умовах, що обумовило розвиток значного енергодефіциту та майже повну блокаду в них синтезу АТФ. Некротичний тип загибе-

лі кардіоміоцитів, на відміну від апоптотичного шляху, є енергонезалежним процесом і для його ініціації АТФ непотрібна. У той же час у перифокальній зоні та тих ділянках міокарда, в яких після припинення дії вазоконстрикторного агента відбулась спонтанна реперфузія, кровопостачання кардіоміоцитів було на рівні, що давав можливість підтримувати синтез АТФ у кількості, достатній для реалізації процесів апоптозу [4, 12]. Як свідчать літературні дані [1, 7, 10], такі умови, поряд із розвитком оксидативного стресу, є підґрунтям до формування мітохондріальної пори, через яку з мітохондрій виходить у цитоплазму низка апоптогенних факторів, зокрема цитохром c. За умов одночасного зниження кількості антиапоптотичних факторів, як-от антиапоптотичний білок bcl-2, відбувається ініціація запрограмованого механізму клітинної смерті – апоптозу [12].

Кількість bcl-2-позитивних кардіоміоцитів у серцевому м'язі щурів у зазначеному періоді

кардіальної ішемії зменшувалася відносно показника інтактних тварин (у середньому на 23,3%, $p < 0,05$), що може свідчити про активацію процесів нейроапоптозу в перифокальних зонах (див. табл.).

Експериментальна терапія щурів з ІМ адемолом (10 мг/кг в/о) подібно до корвітину (10 мг/кг в/о) сприяла збільшенню вмісту в кардіоміоцитах білка c-fos, в результаті чого зменшувалась інтенсивність їх некротизації в осередках ішемічнихвогниць. При цьому відсоток некротизованих кардіоміоцитів зменшувався за рахунок переключення типу клітинної смерті з некротичного на більш «м'який» апоптотичний. Так, на тлі адемолу відсоток c-fos-позитивних клітин вірогідно підвищився відносно контролю в середньому на 31,4%, а введення корвітину супроводжувалось збільшенням кількості таких клітин на 16,3% ($p < 0,05$).

У той же час адемолом сприяв підвищенню експресії антиапоптотичного білка bcl-2 (кількість bcl-2-позитивних кардіоміоцитів вірогідно збільшилась відносно контролю в середньому на 15,3%), що, на нашу думку, забезпечило гальмування апоптозу та збереження морфолі-

ціональної активності кардіоміоцитів перифокальної зони та в тих ділянках міокарда, де відбулось відновлення кровопостачання (спонтанна реперфузія та відкриття колатералей). На відміну від цього, на тлі введення корвітину відмічалась лише тенденція до підвищення синтезу антиапоптотичного білка – кількість bcl-2-позитивних кардіоміоцитів відносно контролю невірогідно збільшилася на 4,7%.

Отже, результати досліджень демонструють наявність у адемолу (10 мг/кг в/о) виразних кардіопротекторних властивостей на моделі ізадрин-пітуїтринового ІМ. На нашу думку, при формуванні дрібновогнищцевого ІМ завдяки модулювальному впливу адемолу на процеси апоптозу (експресію генів c-fos та bcl-2) відбувається трансформація морфологічного виду їх загибелі – зміна некротичного типу клітинної смерті на більш «м'який» апоптотичний. Синхронно з такими змінами в зоні ішемії, в перифокальних ділянках та в місцях із відновленим кровообігом відбувається гальмування апоптозу внаслідок підвищення експресії антиапоптотичного білка bcl-2, що дозволяє зберегти морфологічно незмінені клітини. Зазначе-

ні властивості адемолу є підґрунтям до зменшення кількості гібернованих кардіоміоцитів шляхом гальмування апоптотичних процесів і відновлення їх функціональної активності, що дає змогу зберегти скоротливу здатність міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Модель ізадрин-пітуїтринового інфаркту міокарда супроводжується переважанням некротичного типу загибелі кардіоміоцитів в осередках ішемії поряд із активацією процесів апоптозу в перифокальних зонах.

2. Оригінальне похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол (умовна назва адемолом) сприяє пригніченню процесів некротизації кардіоміоцитів в осередках ішемії та трансформації морфологічного типу клітинної смерті з некротичного на більш «м'який» апоптотичний, про що свідчить підвищення експресії генів раннього реагування c-fos та bcl-2. Одночасно в перифокальних зонах спостерігається пригнічення явища апоптозу.

3. Корегувальний вплив адемолу на різні шляхи загибелі кардіоміоцитів в умовах інфаркту міокарда може бути одним із механізмів його кардіопротекторної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кияк Ю.Г., Барнетт О. Ю. // Ліки. – 2011. – №2 (6). – С. 27-34.
2. Ходаківський О.А. // *Biomedical and biosocial anthropol.* – 2011. – №16. – С. 7-9.
3. Ходаківський О.А. // *Вісник морфол.* – 2010. – Т. 16, №3. – С. 564-568.
4. Чекман І.С., Колесник Ю.М., Мазур І.А. і др. // *Запорозький мед. журн.* – 2010. – Т. 12, №5. – С. 198-201.
5. Adlbrecht C., Andreas M., Redwan B. et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 892.
6. Favalaro B., Allocati N., Graziano V. et al. // *Aging.* – 2012. – Vol. 4, №5. – P. 330-349.
7. Gonzalez-Loyola A., Barba I. // *Cardiovascular Res.* – 2010. – Vol. 88. – P. 209-210.
8. Gucek M., Murphy E. // *Cardiovascular Res.* – 2010. – Vol. 88. – P. 211-218.
9. Knight R.A., Melino G. // *Cell Death Dis.* – 2011. – Vol. 2. – P. 202.
10. Ledakowicz-Polak A., Polak L., Zielinska M. // *Eur. J. of Heart Failure. – Suppl.* – 2011. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 23-26.
11. Rosca G., Hoppel L. // *Cardiovascular Res.* – 2010. – Vol. 88. – P. 40-50.
12. Waring P., Kos F.J., Mullbacher A. // *Med. Res. Rev.* – 2008. – №11. – P. 219-236.

ОЦІНКА АНТИАПОПТОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АДЕМОЛУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЗА ВПЛИВОМ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНІВ РАНЬОГО РЕАГУВАННЯ**О.А.Ходаківський, С.В.Павлов*, Н.В.Бухтіярова*****Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Запорізький державний медичний університет****Ключові слова: адемола; інфаркт міокарда; експресія генів; апоптоз*

*У дослідях на щурах встановлено, що модельний дрібновогнищевий інфаркт міокарда (триденне підшкірне введення коронароспастичного агента пітуїтрину, 1 Од/кг, а потім β-адреноміметика ізопреналіну (ізадрин, 200 мг/кг внутрішньом'язово) супроводжується переважанням в осередках ішемії некротичного типу загибелі кардіоміоцитів, а в перифокальних зонах – активацією процесів апоптозу. Експериментальна терапія щурів з інфарктом міокарда похідним адамантану 1-адамантилокси-3-морфоліно-2-пропанолом (умовна назва адемола) у дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно сприяє пригніченню процесів некротизації кардіоміоцитів в ішемічних вогнищах та трансформації морфологічного типу клітинної смерті з некротичного на більш «м'який» апоптотичний. Одночасно в перифокальних зонах спостерігається пригнічення апоптозу, про що свідчить зростання вмісту продуктів експресії генів *c-fos* та *bcl-2*. Такий коригувальний вплив адемола на типи загибелі кардіоміоцитів може бути одним із механізмів його кардіопротекторної дії.*

ОЦЕНКА АНТИАПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АДЕМОЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПО ВЕЛИЧИНЕ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ РАННЕГО РЕАГИРОВАНИЯ**А.А.Ходаковский, С.В.Павлов*, Н.В.Бухтиярова*****Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Запорожский государственный медицинский университет****Ключевые слова: адемола; инфаркт миокарда; экспрессия генов; апоптоз*

*В опытах на крысах установлено, что модельный мелкоочаговый инфаркт миокарда, сформировавшийся на фоне 3-х дневного (через каждые 24 часа) введения коронароспастического агента питуитрина (1 Ед/кг), а затем β-адреномиметика изопrenalина (изадрин, 200 мг/кг внутримышечно) сопровождается преобладанием некротического типа гибели кардиомиоцитов в очаге ишемии и активацией процессов апоптоза в перифокальных зонах. Экспериментальная терапия крыс производным 1-адамантилокси-3-морфоліно-2-пропанолом (условное название адемола) в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно способствует угнетению процессов некротизации кардиомиоцитов в очагах ишемии и трансформации морфологического типа клеточной смерти с некротического на более «мягкий» апоптотический. Одновременно в перифокальных зонах имеет место угнетение апоптоза, о чем свидетельствует увеличение количества продуктов экспрессии генов *c-fos* и *bcl-2*. Такое корригирующее влияние адемола на типы гибели кардиомиоцитов может быть одним из механизмов его кардиопротекторного действия.*

Адреса для листування: 21018, м. Вінниця,
вул. Пирогова, 56. Тел. (98) 791-05-33.

E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru.

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 10.01.2013 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. До розгляду приймаються статті, які не були опубліковані раніше, та ті, які не знаходяться на розгляді щодо публікації в інших видавництвах.

2. Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори.

3. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також для розміщення матеріалів з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку висвітлення 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 усіх 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. Містяться 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 200-220 слів. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, назву установ (-и). Оскільки реферати виконують функцію незалежного від статті джерела інформації, вони мають бути інформативними (не містити лише загальні фрази), змістовними, структурованими (повторювати логіку описання результатів у статті), лаконічними і чіткими, з переконливими формулюваннями.

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 300-600 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна становити 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 при 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.

11. Усі матеріали подаються до редакції на електронному (у форматі MS Word) та паперовому носії (два екземпляри) 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. При отриманні статті, яка оформлена з порушенням цих правил, редакція залишає за собою право статтю не реєструвати, не рецензувати та не повертати авторам, про що їх сповіщає.

17. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання.

18. Відмова від публікації може не супроводжуватись поясненням причини і не може вважатись негативним висновком щодо наукової або практичної цінності роботи.

ЗМІСТ

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ОЦІНКИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЗУБЦЯ Q В УКРАЇНІ А.А.Котвіцька, О.І.Красуля.....	4
РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ АБДОМІНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ В УКРАЇНІ А.С.Немченко, С.О.Жаркова, М.В.Подгайна.....	9
ОЦІНКА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ КОНТРАЦЕПТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Н.М.Беркало, М.Г.Ващинець.....	13
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАСІННЯ МОРКВИ ДИКОЇ О.Ю.Ткачук, Л.І.Вишневська, В.І.Марків.....	18

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ДИНАМІКА ЗМІН АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ Т.Д.Бахтєєва.....	24
ЕФЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ, ПОЄДНАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ Ю.В.Родіонова.....	30
ОЦІНКА МОЖЛИВОГО КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ В.К.Гринь, С.М.Лящук, О.С.Нальотова.....	34
ЗАПАЛЕННЯ – ДЕСИНХРОНОЗ І ЙОГО ХРОНОТЕРАПІЯ С.В.Дмитренко, С.М.Дроговоз.....	40

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

АКТУАЛЬНІСТЬ ПЕРЕГЛЯДУ ТАБЛИЦІ ВИЩИХ РАЗОВИХ ТА ДОБОВИХ ДОЗ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ О.А.Здорик, В.А.Георгіянец, С.М.Зімін, І.А.Зупанець, О.І.Гризодуб.....	46
ПОШУК ПРОТИЗАПАЛЬНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ЗАМІЩЕНИХ 5-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман.....	52
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ К.В.Дроговоз, Г.В.Зайченко, М.О.Ляпунов, О.С.Бусигін.....	56
ОЦІНКА АНТИАПОПТОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АДЕМОЛУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЗА ВПЛИВОМ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНІВ РАНЬОГО РЕАГУВАННЯ О.А.Ходаківський, С.В.Павлов, Н.В.Бухтіярова.....	62

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ

В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”.....	66
------------------------------------	----

CONTENTS

RESULTS OF THE PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF ANTICOAGULATION THERAPY OF MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT Q WAVE IN UKRAINE A.A.Kotvitska, O.I.Krasulya	4
RESULTS OF THE COMPLEX CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF ONCOLOGICAL PATIENTS WITH ABDOMINAL PROFILE IN UKRAINE A.S.Nemchenko, S.O.Zharkova, M.V.Podgayna	9
ECONOMIC EVALUATION OF AVAILABILITY OF CONTRACEPTIVE DRUGS L.V.Iakovlieva, O.V.Tkachova, N.M.Berkalo, M.G.Vashchynets	13
ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF DRUGS WITH WILD CARROT SEEDS O.Yu.Tkachuk, L.I.Vishnevskaya, V.I.Markiv	18
DYNAMICS OF CHANGES OF THE ANTHROPOMETRIC INDEXES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH INSULIN RESISTANCE T.D.Bakhteeva	24
THE COMPLEX TREATMENT EFFECTS ON CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS Yu.V.Rodionova	30
ESTIMATION OF THE POSSIBLE COMPLEX FORMATION UNDER COMBINED APPLICATION OF ALISKIREN AND NEBIVOLOL IN HYPERTENSION V.K.Grין, S.M.Lyashchuk, O.S.Nalyotova	34
INFLAMMATION – DESYNCHRONOSIS AND ITS CHONOTHERAPY S.V.Dmytrenko, S.M.Drogovoz	40
ACTUALITY OF THE REVISION OF THE HIGHEST SINGLE AND DAILY DOSES OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS TABLES FOR EXTEMPORANEOUS MEDICINES O.A.Zdoryk, V.A.Georgiyants, S.M.Zimin, I.A.Zupanets, O.I.Gryzodub	46
SEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY AGENTS AMONG D-(+)-GLUCOSYL AMMONIUM SALTS OF 5-NITRO SUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS M.V.Zupanets, S.M.Drogovoz, S.G.Isaev, M.M.Suleiman	52
THE PHARMACOLOGICAL SUBSTANTIATION OF A NEW COMBINED CREAM WITH TERBINAFINE FOR TREATING NONSPECIFIC VAGINITIS K.V.Drogovoz, G.V.Zaychenko, M.O.Lyapunov, O.S.Busygin	56
ESTIMATION OF THE ANTIAPOPTOTIC ACTIVITY OF ADEMOL UNDER CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION BY THE LEVEL OF ITS INFLUENCE ON EXPRESSION OF GENS OF EARLY REACTION O.A.Khodakivsky, S.V.Pavlov, N.V.Bukhtiyarova	62

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q В УКРАИНЕ А.А.Котвицкая, О.И.Красуля	4
РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ФАРМАКОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ В УКРАИНЕ А.С.Немченко, С.А.Жаркова, М.В.Подгайна	9
ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева, Н.Н.Беркало, М.Г.Ващинец	13
АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СЕМЯН МОРКОВЫ ДИКОЙ О.Ю.Ткачук, Л.И.Вишневская, В.И.Маркив	18
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ Т.Д.Бахтеева	24
ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ Ю.В.Родионова	30
ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В.К.Гринь, С.Н.Лящук, О.С.Налётова	34
ВОСПАЛЕНИЕ – ДЕСИНХРОНОЗ И ЕГО ХРОНОТЕРАПИЯ С.В.Дмитренко, С.М.Дрогвоз	40
АКТУАЛЬНОСТЬ ПЕРЕСМОТРА ТАБЛИЦ ВЫСШИХ РАЗОВЫХ И СУТОЧНЫХ ДОЗ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ДЛЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ А.А.Здорик, В.А.Георгиянц, С.М.Зимин, И.А.Зупанец, А.И.Гриздуб	46
ПОИСК ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-НИТРО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ М.В.Зупанец, С.М.Дрогвоз, С.Г.Исаев, М.М.Сулейман	52
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО КРЕМА С ТЕРБИНАФИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА Е.В.Дрогвоз, А.В.Зайченко, Н.А.Ляпунов, А.С.Бусыгин	56
ОЦЕНКА АНТИАПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АДЕМОЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПО ВЕЛИЧИНЕ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ РАННЕГО РЕАГИРОВАНИЯ А.А.Ходаковский, С.В.Павлов, Н.В.Бухтиярова	62

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 30.04.2013 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 130 прим.