

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОНІРИНГОВИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ
ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу,
групи КФс16(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація
освітньої програми Клінічна фармація
Валентина ОЗТУРСУН

Керівник: доц., к.фарм.н., доц. Сергій ШЕБЕКО

Рецензент: проф., д.б.н., проф.

Людмила МАЛОШТАН

АНОТАЦІЯ

Озтурсун В. Клініко-фармацевтичне обґрунтування застосування фітонірингових препаратів для оптимізації лікування хронічної хвороби нирок. – На правах рукопису. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

У кваліфікаційній роботі проведено теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування фітонірингових препаратів, на прикладі препарату "Канефрон[®] Н", для оптимізації лікування ХХН. На підставі отриманих результатів розроблено раціональні принципи фармацевтичної опіки хворих на ХХН при застосуванні фітопрепаратів.

Кваліфікаційна робота викладена на 54 сторінках машинописного тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 6 таблицями, 14 рисунками. Список використаних джерел містить 87 найменувань.

Ключові слова: фітотерапія, фітонірингові препарати, "Канефрон[®] Н", хронічна хвороба нирок, фармацевтична опіка.

SUMMARY

Oztursun V. Clinical and pharmaceutical substantiation of the use of phytoneering drugs for optimization of the treatment of chronic kidney disease. – The manuscript. – National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2021.

In the qualification work, the theoretical and experimental substantiation of application of phytoneering drugs is performed for optimization of CKD treatment on example of medication "Kanefron® H". Based on the obtained results, rational principles of pharmaceutical care have been developed for patients with CKD when using phytopreparations.

Qualification work is presented on 54 pages of typewritten text, consists of annotations in Ukrainian and English, introduction, 3 chapters, conclusions, references. The work is illustrated with 6 tables, 14 figures. The list of references contains 87 names.

Key words: phytotherapy, phytoneering drugs, "Canephron® N", chronic kidney disease, pharmaceutical care.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОНІРИНГОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК (огляд літератури)	10
1.1 Медико-соціальне значення хронічної хвороби нирок	10
1.2 Фітоніринг – сучасна концепція фітотерапії	16
1.3 Клініко-фармакологічна характеристика препарату "Канефрон Н" як засобу лікування ниркової патології.....	22
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	29
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАНЕФРОНУ В ТЕРАПІЇ ХХН	35
3.1 Експериментальна оцінка нефропротекторного ефекту Канефрону..	35
3.2 Порівняльне біофармацевтичне дослідження Канефрону та його фітосимілярів.....	38
3.3 Розробка раціональних підходів до фармацевтичної опіки при застосуванні фітопрепаратів у хворих на ХХН.....	43
3.4 Аналіз та узагальнення результатів роботи.....	49
ВИСНОВКИ	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВФН – видільна функція нирок
- НН – ниркова недостатність
- СКХ – сечокам'яна хвороба
- ТНН – термінальна ниркова недостатність
- ХХН – хронічна хвороба нирок
- ЦД – цукровий діабет
- ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною медико-соціальною проблемою, що швидко розповсюджується та має високі показники смертності [59, 86]. У світі поширеність ХХН становить 8–16 % від загальної чисельності населення [53] і сягає 45–48 % серед осіб похилого віку [68, 85]. При цьому всього даною патологією уражено понад 500 млн дорослого населення планети [54].

Перебіг ХХН призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності (НН), у зв'язку з чим пацієнти швидко піддаються інвалідизації та втрачають свою соціальну активність [30, 70, 76]. Існуючі методи лікування недостатньо ефективні для припинення прогресування ХХН та відновлення ниркової функції [43], тому постійно збільшується кількість хворих з термінальною нирковою недостатністю (ТНН), що потребують ниркової замісної терапії (НЗТ) [81, 84], і ця популяція зростає на 1–2 % щороку [82]. На сьогоднішній день у світі НЗТ отримує 2,6 млн чоловік, але потребує – за різними оцінками до 9,7 млн осіб. При цьому до 2030 р. прогнозується збільшення кількості хворих, що офіційно лікуватимуться НЗТ до 5,4 млн [74].

Останнім часом в Україні склалася катастрофічна ситуація з лікуванням пацієнтів даної групи [12]. Це пояснюється відсутністю національної програми медичної допомоги хворим на ХХН [5, 26], недостатнім фінансуванням [3, 12] й низьким рівнем охоплення діалізічним лікуванням [10]. При наявності майже 500 тис. хворих на ХХН, приблизно 35 тис. знаходяться на V стадії, серед яких понад 9 тис. отримують НЗТ, тобто лише один з чотирьох, яким вона показана [16]. Це обумовлює доступність діалізу 39 %, що значно менше, ніж у країнах ЄС, де цей показник знаходиться в межах 92–100 % [3]. При цьому у хворих даної групи виявляється наднизький рівень якості життя [29].

З огляду на це підвищення ефективності лікування ХХН, зниження швидкості її прогресування та пошук ефективних препаратів з нефропротекторною дією є актуальною задачею медико-фармацевтичної галузі.

Перспективним підходом у вирішенні даної проблеми є впровадження

комбінованих фітопрепаратів, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. Існує великий емпіричний та експериментальний досвід використання фітопрепаратів для лікування захворювань нирок, проте доказової бази недостатньо. Фітопрепарати давно застосовуються для лікування ниркової патології, але незважаючи на м'який терапевтичний ефект та значно менший ризик побічних ефектів, вони представлені у досить вузькому діапазоні. Отже, актуальним є пошук шляхів розширення показань до вже відомих фітотерапевтичних засобів та вивчення можливості їх використання для лікування ХХН.

Все більше уваги науковців у фітотерапії привертає концепція фітонірингу, яка являє собою сполучення наукових підходів у вивченні механізмів дії рослинних компонентів з використанням інноваційних технологій та сучасних дослідницьких методів. Концепція фітонірингу базується на принципах селекції та ретельного відбору рослинної сировини, стандартизації процесів виробництва на всіх етапах отримання фітопрепарату, застосуванні надефективних технологій екстрагування та принципах доказової медицини [11, 25].

У клінічній практиці відомий фітоніринговий комбінований препарат "Канефрон[®] Н" ("Біонорика СЕ", Німеччина), який застосовується у комплексному лікуванні циститу та для профілактики сечокам'яної хвороби (СКХ) [31, 38]. Такі показання обумовлені його складом – комбінацією діючих речовин з трави золототисячника, листя розмарину та кореня любистку. Цей засіб має не тільки сечогінну дію, а й антибактеріальну, антиоксидантну, спазмолітичну та протизапальну. Нефропротекторна активність, протизапальна та знеболююча дія препарату була доведена на експериментальних моделях нефриту Хеймана [45], циститу [66] та моделей простатиту [79]. Також доведена можливість безпечного застосування препарату у вагітних [40, 63, 64] та у випадку алергії на антибактеріальні препарати [39]. Але поки що цієї сукупності даних недостатньо для формування доказової бази, яка б обґрунтувала використання Канефрону при ХХН.

Виходячи з особливостей фармакологічних властивостей Канефрону йо-

го застосування є перспективним для лікування ХХН, оскільки особливості його складу дозволяють припустити наявність ефективного нефропротекторного впливу при розвитку НН на тлі високого рівня безпеки, обумовленого рослинним походженням його діючих речовин. У зв'язку з цим науковий інтерес представляє клініко-фармацевтичне дослідження доцільності застосування фітонірингових препаратів, на прикладі Канефрону, для підвищення ефективності та безпеки терапії ХХН.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження стало проведення клініко-фармацевтичного обґрунтування застосування фітонірингового препарату "Канефрон[®] Н" для оптимізації лікування ХХН.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести літературний огляд з проблеми лікування ХХН та теоретично обґрунтувати доцільність застосування фітонірингових препаратів у її терапії.
2. Дослідити ефективність нефропротекторної дії препарату "Канефрон[®] Н" у щурів з НН та обґрунтувати доцільність його застосування при ХХН.
3. Проаналізувати фітосиміляри препарату "Канефрон[®] Н" на вітчизняному фармацевтичному ринку.
4. Провести порівняльне біофармацевтичне вивчення препарату "Канефрон[®] Н" та його фітосиміляру.
5. Розробити раціональні принципи фармацевтичної опіки при фітотерапії ХХН.

Об'єкт дослідження: оптимізація терапії ХХН.

Предмет дослідження: фармакологічні та біофармацевтичні властивості фітонірингового препарату "Канефрон[®] Н" як засобу лікування ХХН, фармацевтична опіка при фітотерапії ХХН.

Методи дослідження. Літературний пошук, фармакологічні, біохімічні, функціональні, мікроскопічні, статистичні.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі проведено теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування фітонірингових препаратів, на прикладі препарату "Канефрон[®] Н", для оптимізації лікування ХХН. Проведено аналіз фітосимілярів препарату "Канефрон[®] Н", зареєстрованих в Україні, та показано біофармацевтичні переваги оригінального фітонірингового препарату у порівнянні з його фітосиміляром, препаратом "Т" вітчизняного виробництва. На підставі отриманих результатів розроблено раціональні принципи фармацевтичної опіки хворих на ХХН при застосуванні фітопрепаратів, а також алгоритм бесіди провізора з відвідувачем аптеки при відпуску фітопрепаратів для лікування ХХН. Проведені в роботі дослідження є підставою для подальшого клінічного вивчення доцільності застосування препарату "Канефрон[®] Н" для підвищення ефективності та безпеки комплексної терапії ХХН.

Структура та обсяг. Робота складається зі вступу, 3 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, основна частина) та висновків. Робота викладена на 54 сторінках, має 6 таблиць, 14 рисунків, 87 джерел інформації.

РОЗДІЛ 1
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОНІРИНГОВИХ ПРЕПАРАТІВ
У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
(огляд літератури)

1.1 Медико-соціальне значення хронічної хвороби нирок

Пошук ефективних засобів корекції ХХН займає центральне місце у сучасній нефрології, оскільки на сьогоднішній день її лікування є невирішеною проблемою медичної та фармацевтичної науки. Дана патологія є однією з найбільш поширених та соціально значущих не тільки в групі захворювань сечовидільної системи, а взагалі у медичній практиці [72]. Сучасні методи превенції та лікування ХХН не досконалі, існує багато прогалин у знаннях щодо основних механізмів захворювання, загальних принципів та стратегії терапії, заснованій на доказах, що потребує розробки та впровадження нових методів лікування [61].

У теперішній час ХХН вважається глобальною соціально-економічною проблемою з поширеністю 10–15 % серед населення розвинутих країн світу [80]. Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на стабільне збільшення кількості хворих на термінальну стадію хвороби – ХХН V ст., яка потребує лікування методами НЗТ. Темпи збільшення кількості таких пацієнтів перевищують темпи приросту населення у всьому світі майже у 5 разів [52, 29]. За прогнозами фахівців кожні 10 років кількість хворих, які будуть потребувати лікування методами НЗТ, буде подвоюватись [61, 69].

Згідно з даними статистики ХХН має поширеність у загальній популяції 8–16 %, при цьому всього даною патологією уражено понад 500 млн дорослого населення планети [17, 53, 54]. У США поширеність ХХН варіює від 11,5 до 14,9 % у залежності від методів оцінювання [36, 72, 74]. У країнах Європи ХХН зустрічається нерівномірно у залежності від регіону і варіює з 3,3 % у Норвегії до 17,3 % на півночі Німеччини [53, 54]. У Азії поширеність ХХН більш рівномірна і складає: у Китаї 10,8 %, Тайвані – 11,9 %, Японії –

12,9 %, Кореї – 13,7 % та Монголії – 13,9 % [36, 86]. Частіше ХХН уражує осіб жіночої статі, наприклад, у США дана патологія зустрічається у 13,0 % чоловіків та у 16,5 % жінок [80].

Поширеність ХХН збільшується у 3–4 рази у групах ризику, особливо серед осіб похилого віку, хворих на цукровий діабет та гіпертонічну хворобу [80]. У загальній популяції, поширеність ХХН збільшується з 1–5 % у осіб молодше 40 років до 40–48 % серед пацієнтів 70 років і старше [36, 68, 85]. Серед хворих на цукровий діабет поширеність ХХН складає приблизно 30 % у осіб з I типом діабету та досягає 40–50 % при діабеті II типу [34, 46], а серед хворих на гіпертонічну хворобу – знаходиться у межах 15–27 % [80, 58].

Перебіг ХХН призводить до неминучого розвитку тяжких ускладнень, таких як ХНН, і пацієнти даного профілю, перебуваючи в працездатному віці, швидко піддаються інвалідизації, втрачають свою соціальну активність, потребують довічного спостереження і лікування, а в термінальній стадії – застосування високовартісних методів НЗТ [53, 86]. Тому, постійно збільшується кількість хворих, що потребують НЗТ, і ця популяція зростає приблизно на 7 % кожного року. На сьогоднішній день у світі її отримує понад 2,5 млн чоловік [54]. Дана ситуація ускладнюється відсутністю у клінічній практиці ефективних засобів патогенетичної терапії ХХН, великою вартістю НЗТ та високим ризиком летальності при невідповідній медичній допомозі [53, 59, 86]. До того ж перебіг ХХН характеризується виразним зниженням якості життя пацієнтів [29].

Проте негативні наслідки ХХН не обмежуються лише ХНН, а також включають широкий спектр захворюваності та смертності, що насамперед пов'язаний з ускладненнями з боку серцево-судинної системи. У більшості хворих на ХХН є множинні супутні захворювання, що ставить їх під високий ризик розвитку ускладнень. Крім того, особи з ХХН у 1,6–2,2 рази частіше піддаються госпіталізації [61, 69].

Основною причиною передчасної смерті хворих на ХХН є кардіоваскулярна патологія, і її частка складає 50–58 % у загальній структурі смертності [75, 83]. У 90-х роках минулого сторіччя ХХН знаходилась на 27-у місці серед причин передчасної загибелі у світі, а вже у 2015 році піднялась на 12-е

місце. Смертність від даної патології з 2005 до 2015 року збільшилась на 32 % до 1,2 млн летальних випадків у світі з прогнозованим показником щорічної смертності 19,2 на 100 тис. населення. З 1990 року тільки смертність від ВІЧ-інфекції мала вищі темпи зростання [36]. Коефіцієнт небезпеки смерті серед хворих на ХХН III–V ст. досягає 5,9 відносно осіб без патології. На сьогоднішній день ХХН займає третє місце після СНІДу і цукрового діабету за кількістю втрачених років життя через передчасну смертність [61].

Витрати на лікування ХХН обумовлюють величезне навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу лікування діалізом або трансплантацією накладає величезний фінансовий тягар на більшість пацієнтів. Наприклад, в Уругваї щорічна вартість діалізу становить близько 30 % від бюджету на спеціалізовані методи лікування. У 112 країнах світу тривалий діаліз взагалі є недоступним для багатьох пацієнтів, що призводить до смерті через неліковану ТНН понад 1 млн осіб на рік. [86].

Висока вартість тривалого діалізу для все більшої кількості пацієнтів також є проблемою навіть у країнах з високим рівнем доходу. У США ТНН є головним фактором витрат серед пацієнтів та їх сімей, а також платників податків [86]. Витратна частина бюджету системи "Medicare", спрямована на забезпечення НЗТ, сягає 6,7%, тоді як частка цих пацієнтів не перевищує 1 % від загального числа хворих, охоплених системою [26, 86]. При цьому число хворих, які потребують НЗТ, збільшується у 1,5 рази кожні 10 років, а витрати на їх лікування подвоюються [26]. Згідно з останніми даними "Medicare" загальна вартість лікування хворих на ХХН без застосування НЗТ склала 52,9 млрд доларів, а хворих на ТНН – 32,8 млрд доларів [74].

У Китаї ХХН було визначено як основне хронічне захворювання та внесено до трьох основних систем медичного страхування [86]. На сьогоднішній день вартість лікування кожного пацієнта, який отримує НЗТ, складає приблизно 100 тис. юанів на рік, а підсумкові витрати на всіх пацієнтів з ТНН – 240 млрд юанів (33,6 млрд доларів) щорічно [81]. Протягом наступного десятиріччя економіка цієї країни втратить 558 млрд доларів через перед-

часну смертність та втрату працездатності внаслідок захворювань серця та нирок [86].

У країнах ЄС тільки на забезпечення діалізу щорічно витрачається 2 % загального бюджету охорони здоров'я [26]. У Великобританії лікування ХХН коштує дорожче, ніж рак молочної залози, легенів, товстої кишки та шкіри разом. Лікування всіх поточних та нових випадків ниркової недостатності до 2020 року коштуватиме в Австралії близько 12 млрд доларів [86]. Отже, ХХН є важким тягарем для систем охорони здоров'я будь-яких країн світу.

Останнім часом в Україні склалася вкрай складна ситуація з лікуванням хворих на ХХН, особливо діалізної групи, що пов'язано з політичною нестабільністю, скрутним економічним положенням та неефективним реформуванням системи охорони здоров'я держави [12]. На сьогоднішній день Україна є єдиною країною у Європі, де відсутня національна програма медично-профілактичної допомоги пацієнтам з ХХН та економічні механізми її реалізації [5, 26].

Починаючи з 2016 року в Україні на охорону здоров'я відраховується не більше 2,5 % валового внутрішнього продукту, при тому що чинність, дієвість системи може бути реалізована за умови фінансування її в межах 6–8 %. Насамперед, це відчули пацієнти нефрологічного профілю і лікарі-нефрологи. На сьогодні в Україні практично не розроблено механізму відшкодування витрат за надані послуги хворим на ХХН приватним центрам гемодіалізу за рахунок державного бюджету. Також практично відсутні змістовні дані щодо розрахунків і планування видатків на надання медичної та фармацевтичної допомоги цій категорії хворих [7].

Внаслідок цього спостерігається виразна невідповідність фінансування медичного забезпечення хворих на ХХН їх реальним потребам [3, 12]. Витрати на охорону здоров'я в Україні за державним бюджетом на 2020 рік склали 116,0 млрд грн, з них – 17,7 млрд грн субвенції та 72,0 млрд грн на програму медичних гарантій, включаючи 44,4 млрд грн на спеціалізовану амбулаторну і госпітальну допомогу. З урахуванням рівня щорічної смертності й необхідності лікування нових пацієнтів протягом 2020 року потрібно забезпечити мінімальну доступ-

ність діалізу приблизно 11,3 тис. хворих. Індикативна вартість такого лікування складає у підсумку приблизно 4,0 млрд грн. При тому що вартість лікування протягом 2018 року хворих на ХХН V ст. із застосуванням методів НЗТ складала 2,9 млрд грн [5].

Ще одним моментом, що викликає багато запитань є статистика поширеності та захворюваності на ХХН в Україні. Не зважаючи на наявність національного реєстру хворих на ХХН [16], що видається щорічно ДУ "Інститут нефрології НАМН України", наведена статистична інформація не витримує жодної критики. Офіційно в Україні налічується близько 500 тис. хворих на ХХН [16], але з урахуванням загальної чисельності населення України, яка склала на початок 2020 року 41,7 млн чоловік [27], показник поширеності ХХН становить 1,2% від загальної популяції. При тому, що у світі поширеність ХХН складає 10–16%, тобто у 8–13 разів більше [17, 53, 54].

За даними досліджень в окремих групах населення України поширеність ХХН є значно вищою офіційних даних: ознаки ХХН відзначаються більш ніж у третини хворих на хронічну серцеву недостатність; зниження фільтраційної функції нирок спостерігається у 36 % осіб у віці понад 60 років. Серед осіб, що раніше не спостерігалися у нефролога, виявлено зниження ШКФ до рівня менше 60 мл/хв у кожного шостого хворого без захворювань серцево-судинної системи і у кожного четвертого хворого з серцево-судинними захворюваннями. У структурі ХХН перше місце за частотою займають хворі на діабетичну нефропатію і пацієнти з ураженням нирок на тлі серцево-судинних захворювань. Серед нефрологічних причин ХХН лідирує ГН [26].

Слід відмітити високу коморбідність ХХН V ст. В Україні хворі даної групи мають принаймні 3–4 коморбідні стани. Анемія (88%), артеріальна гіпертензія (86%), вторинний гіперпаратиреоз (40%) є найбільш поширеними в зазначеній когорті пацієнтів [28]. Порушення ВФН багаторазово підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, призводить до вираженої артеріальної гіпертензії, ремоделювання міокарда і судинної стінки, розвитку інсулінорезистентності та гіперліпідемії. Тому захворювання серцево-

судинної системи, порушення обміну речовин і ХХН нерідко поєднуються у одного й того ж хворого, що ускладнює визначення якісних статистичних даних [26].

Проте найгострішою проблемою залишається неадекватний рівень доступності спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН V ст. внаслідок низького рівня охоплення діалізім лікуванням [10, 26]. У 2018 році в Україні доступність НЗТ склала 39%, що значно менше, ніж у країнах ЄС, де цей показник складає 92-100% [3, 12]. При наявності приблизно 35 тис. хворих на ХХН V ст., НЗТ отримували лише 9,4 тис. осіб [16]. Тобто троє з чотирьох українських пацієнтів, які потребують НЗТ, її не отримують [5]. Щорічний приріст числа таких хворих в середньому становить 10% [26]. Україна посідає останнє місце у Європі за рівнем забезпеченості лікування методами НЗТ [5]. Це обумовлює вкрай низький рівень якості життя у хворих на ХХН V ст., який вітчизняними клініцистами-нефрологами оцінюється як незадовільний [29].

Міжнародний досвід свідчить, що доступність методів НЗТ у конкретній країні визначають рівень економічного розвитку, ефективність системи організації охорони здоров'я, об'єм та джерела її фінансування й частку валового національного прибутку, що спрямовується на медичну допомогу [5, 51].

Довгострокові наслідки лікування НЗТ в Україні залишаються невтішними. Все ще має місце високий відсоток госпіталізації та смертності в когорті діалізісних хворих [22]. Смертність серед хворих, що лікуються гемодіалізом складає 12,3 %, гемодіафільтрацією – 8,2 %. Серед причин смертності перше місце посідають серцево-судинні захворювання (62,1 та 77,6 % для гемодіалізу та гемодіафільтрації відповідно). Частково такі дані можуть бути пов'язані з віком пацієнтів та великою кількістю коморбідних станів. Однак, вагомий негативний внесок також чинить й недосконалість діалізісних технологій [22]. У розвинених країнах інтегроване лікування НЗТ дає змогу продовжити життя хворим з недіабетичним ураженням нирок у середньому на 20–25 років, з діабетичним – на 12–15. Середній вік пацієнтів на діалізі в Європі – 64 роки, до 20 % таких хворих мають вік понад 75 років. В Україні середній

вік пацієнта на діалізі – 42 роки, що є дуже низьким показником [24].

Аналіз даних літератури показує, що доступність допомоги хворим з ураженням нирок в Україні є вкрай низькою порівняно з країнами ЄС та США, через відсутність необхідного медичного обладнання, високу вартість витратних матеріалів, лікарських засобів, виробів медичного призначення [24].

У ситуації, що склалася в Україні, основним завданням терапії пацієнтів з ХХН є превенція, рання діагностика та якомога ранній початок лікування. Один з головних напрямів досліджень у галузі вітчизняної нефрології – оцінка можливості застосування існуючих лікарських засобів для лікування пацієнтів із ХХН та її ускладнень у рамках підвищення доступності нових терапевтичних підходів для хворих даної групи [12, 61, 78].

Вагомим завданням є розробка нових ефективних методів терапії ХХН, що зможуть дозволити не тільки уповільнити її прогресування, але й зупинити та навіть обумовити зворотний характер розвитку патології. Найголовніше, щоб ці методи були доступним для населення України. Важливим є виявлення та покращення ідентифікації нових терапевтичних мішеней для ефективної нефропротекторної терапії, а також впровадження нових лікарських форм, що забезпечують адресну доставку діючих речовин до обраних терапевтичних мішеней, в основі чого безумовно повинна бути ґрунтовна фармацевтична розробка [61, 78].

1.2 Фітоніринг – сучасна концепція фітотерапії

Протягом тривалого часу науковий інтерес привертало питання якісного й кількісного складу діючих речовин лікарських рослин та їх впливу на ефективність фітотерапії. Не викликає сумнівів, що такі фактори, як застосування диких чи культивованих рослин, місце їх зростання, кількість сонячних та пахмурних днів, час та методи збору врожаю, збереження та обробка сировини, принципи екстрагування діючих речовин та інші моменти чинять вагомий вплив на підсумковий склад фітопрепарату та його ефективність [11].

Тому наочною стала доцільність впровадження концепції стандартизації виробництва фітопрепаратів, яка б була за рівнем якості наближена до сучасних синтетичних лікарських препаратів. Такою концепцією стала концепція фітонірингу, яка побудована на сполученні високого потенціалу лікарських рослин і сучасних досягнень фармацевтичних досліджень. Завдяки цьому фітотерапія стала науково обґрунтованою і як ніколи раніше ефективною [25].

Вперше поняття "фітоніринг" було введено компанією "Біонорика" понад 20 років тому і успішно розвивається у наш час. Філософія фітонірингу об'єднує дослідження механізмів дії компонентів рослин – "фіто", з використанням інноваційних технологій і сучасних наукових методів – "інжиніринг" [11, 18].

Основні принципи фітонірингу включають в себе наступне [23, 25].

1. Суворе дотримання принципів селекції та ретельний відбір насіннєвого матеріалу при вирощуванні рослинної сировини. Рослинне походження сировини для виготовлення лікарського препарату – ще не доказ його достатньої безпеки для пацієнта. Якість рослинної сировини переважно визначається умовами і ареалом вирощування. Крім цього, рослинна сировина, вирощена в екологічно несприятливій місцевості, може бути забруднена такими токсичними для людини поллютантами, як пестициди, солі важких металів, радіонукліди. Для виключення можливості попадання токсичних поллютантів до виготовлених лікарських засобів фітонірингові фармацевтичні компанії вирощують лікарську сировину на окремих плантаціях в екологічно чистих регіонах світу. Наприклад, для вирощування "ідеальних" рослин з найбільшим вмістом корисних компонентів в оптимальних екологічних умовах компанія "Біонорика" використовує власні плантації, розташовані в Німеччині, Австрії, Угорщині, Іспанії.

2. Стандартизація процесу виробництва із застосуванням сертифікованих технологій на всіх етапах виготовлення фармацевтичної продукції – від вирощування до отримання кінцевого продукту. Усі етапи виробничого процесу обґрунтовані аналітичними розрахунками та являють собою складну си-

стему. Кожна партія вирощеної й обробленої сировини проходить суворий контроль якості. Вивчення хімічного складу і фармакологічного профілю рослин, відбір насіння без застосування методів генної модифікації, тільки природний відбір – такого підходу дотримуються фітонірингові виробники.

3. Застосування більш високоефективних технологій видобування екстрактів із рослинної сировини, зокрема, щадної низькотемпературної вакуумної екстракції в закритому циклі, що дозволяє максимально запобігти кількісним і якісним змінам активних компонентів. При виробництві екстрактів компанія "Біонорика" застосовує запатентовані технології екстракції та сушіння в захищених умовах, при цьому відбувається чітке дотримання на всіх етапах виробництва Директиви ВООЗ "Good Agricultural and Collection Practices".

4. Докази ефективності та безпеки фітопрепаратів. Погляди світової медичної громадськості сьогодні звернені до рослинних препаратів з підтвердженою і доведеною дією. Дотримання принципів наукової доказовості щодо ефективності і безпеки препаратів: проведення масштабних клінічних та доклінічних досліджень належного дизайну згідно з принципами доказової медицини, що дозволяють отримати статистично достовірні порівняльні дані.

Відповідність всім зазначеним принципам дозволяє отримувати фітопрепарати, які не тільки не поступаються синтетичним представникам відповідної групи, а навіть перевершують їх за співвідношенням клінічного ефекту і ризику розвитку побічних явищ.

Слід відмітити, що вагомим фактором довіри до фітопрепарату є термін його перебування на ринку. З 2011 року для країн ЄС запропоновані нові стандарти для фітопрепаратів (Директива ЄС). Однією з вимог є надання виробником фітопрепарату доказів тому, що "... ліки не завдають шкоди і 30 років ефективно використовуються". Для прикладу, час перебування деяких препаратів, вироблених компанією "Біонорика", обчислюється більш, ніж 30-річним періодом [18].

Поняття "генерики" щодо фітопрепаратів не коректно, адже еквівален-

тність засобів, створених на основі одних і тих же ботанічних видів лікарських рослин, відносна. Як відомо, ефективність фітопрепаратів безпосередньо залежить від якості рослинної сировини, а також від складу та концентрації активних речовин в готовому екстракті. Головна проблема полягає в тому, що лікарські рослини негомogenous за вмістом біологічно активних речовин. У диких рослинах або вирощених в нестандартизованих умовах їх рівень може відрізнятись в 2-4 рази (рис. 1.1). Вміст активних речовин рослин варіює в межах від 1,5 до 4 разів навіть за умов зростання на одній території. Незважаючи на те, що промисловість давно навчилася отримувати будь-яку одну активну речовину з рослинної сировини, відсутність біохімічної гомогенності рослин, зібраних в дикій природі, не дозволяє створювати однакові фітопрепарати з рослинної сировини, отриманої з різних джерел [11].

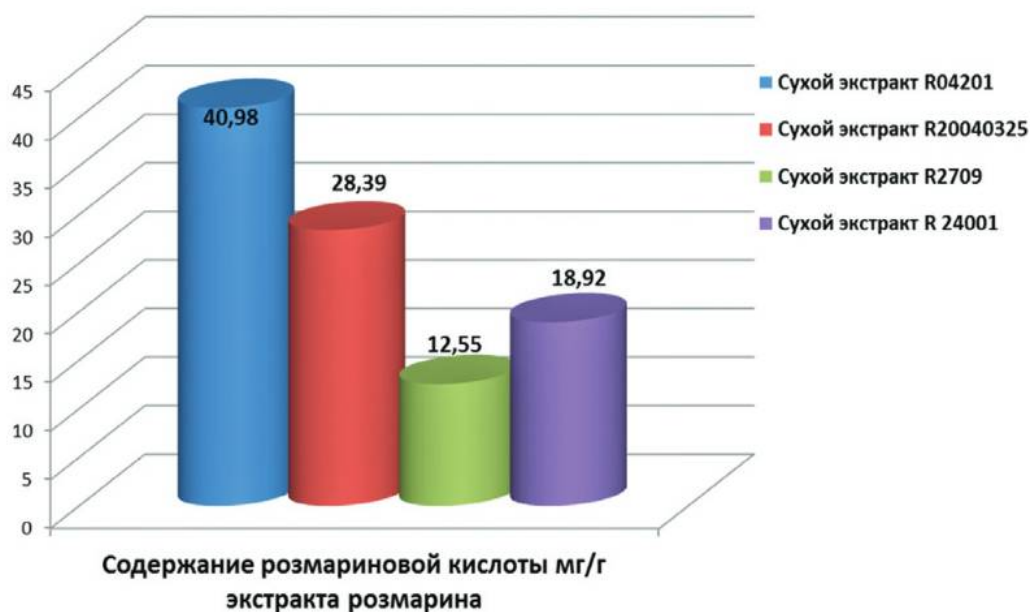


Рис. 1.1 Різноманітність видів розмарину за вмістом розмаринової кислоти

Важливими є й особливості технологічних процесів на різних фармацевтичних виробництвах. Технологія має вирішальне значення для ступеня екстракції, а також складу і концентрації в екстракті біологічно активних речовин, що обумовлюють фармакологічний ефект. Тому при оцінці якості фітопрепарату обов'язково слід враховувати технологію його виготовлення. Отже, кожен фітоніринговий препарат є особливим хоча б через те, що в ньому міститься цілий комплекс активних речовин, які доповнюють одна одну, а від-

творити всі етапи створення такого лікарського засобу з рослинної сировини – від культивування до готового продукту – практично неможливо [25].

З цієї причини у фітопрепаратів в принципі не може бути генериків. З цього випливає, що результати експериментальних і клінічних досліджень певного фітопрепарату не можуть бути автоматично перенесені на фітопрепарат аналогічного складу, але іншого виробника. Оскільки різні екстракти містять різні компоненти, чинять різні за силою фармакологічні ефекти і мають різну біодоступність. Кожен з фітопрепаратів вимагає всебічного вивчення для забезпечення достатнього рівня доказовості отриманих результатів.

Підсумовуючи вищесказане, щодо отриманих на основі одних і тих же ботанічних видів лікарських рослин продуктів різних виробників, більш коректним буде термін "симіляр" (подібний) або "фітосиміляр", а не генерик. Симіляр на відміну від генерика не гарантує ідентичності споживчих властивостей продукту. Яскравим прикладом є порівняння фармакологічної активності Канефрону та його фітосиміляру вітчизняного виробництва, що містить компоненти тих же ботанічних видів (рис. 1.2, 1.3). Як видно з наведених даних еквівалентні протизапальний і спазмолітичний ефекти *in vitro* досягаються в 2 рази меншими концентраціями Канефрону у порівнянні з концентраціями фітосиміляра [11].

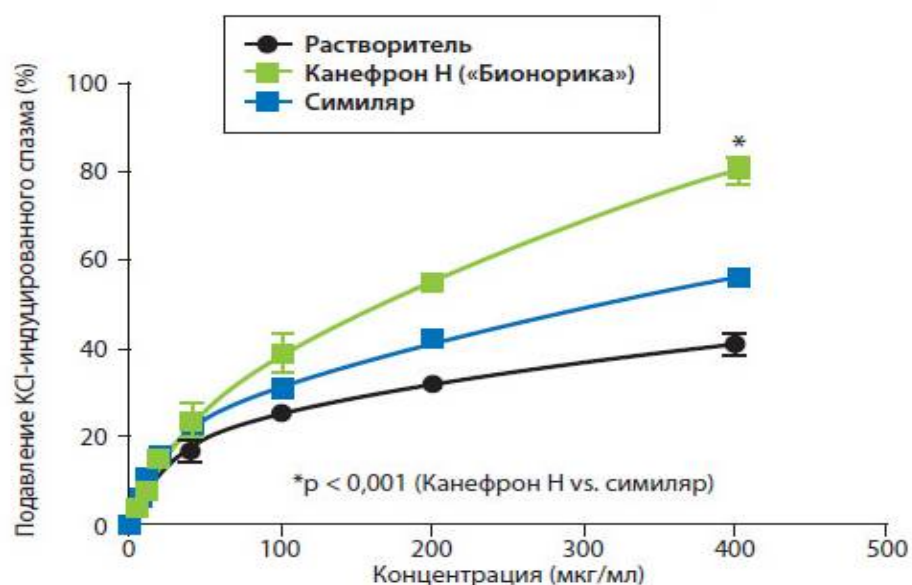


Рис. 1.2 Порівняльна спазмолітична активність Канефрону та фітосиміляру

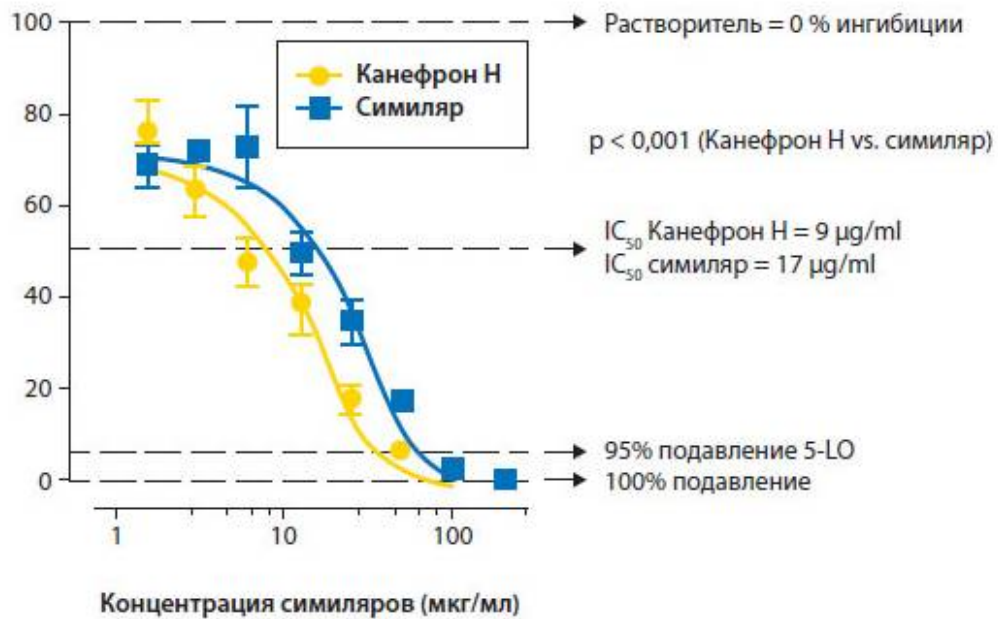


Рис. 1.3 Порівняльна протизапальна активність Канефрону та фітосиміляру

Виходячи з цього не слід очікувати однакового клінічного ефекту від цих двох препаратів. Відповідно дані численних клінічних досліджень, у яких вивчали терапевтичну дію Канефрону, не можна автоматично екстраполювати на інші медикаменти і біологічно активні добавки, що містять в якості компонентів розмарин, любисток і золототисячник. Таким чином, не всі представлені на фармацевтичному ринку фітопрепарати, особливо серед фітонірингових засобів, можна вважати взаємозамінними.

Таким чином, концепція фітонірингу дозволяє вивчати величезний потенціал діючих речовин рослинного походження, використовуючи результати новітніх наукових досліджень та інноваційні технології. Кінцевою метою цього процесу є розробка і виробництво ефективних і безпечних лікарських засобів рослинного походження, якість яких відповідає сучасним стандартам.

1.3 Клініко-фармакологічна характеристика препарату "Канефрон[®] Н" як засобу лікування ниркової патології

Одним з найвідоміших фітонірингових препаратів, що активно застосовується у лікуванні захворювань сечовидільної системи, є "Канефрон[®] Н" виробництва компанії "Біонорика СЕ" (Німеччина). Він являє собою комбінований лікарський препарат, що містить спеціальний стандартизований екстракт ВНО 1040 з трави золототисячника, кореня любистку та листя розмарину і випускається у двох лікарських формах [13, 23]:

1. Таблетки, вкриті оболонкою. Склад на 1 таблетку:

- трава золототисячника (*Herbae Centaurii*) – 18 мг;
- корінь любистку (*Radicis Levistici*) – 18 мг;
- листя розмарину (*Foliorum Rosmarini*) – 18 мг.

2. Краплі оральні. Склад на 100 г крапель: 29 г екстракту з лікарських рослин:

- трави золототисячника (*Herbae Centaurii*) – 0,6 г;
- кореня любистку (*Radicis Levistici*) – 0,6 г;
- листя розмарину (*Foliorum Rosmarini*) – 0,6 г.

На сьогодні основними показаннями до застосування Канефрону є комплексне лікування циститу та профілактика СКХ [31, 38]. Але узагальнений спектр фармакодинамічного потенціалу препарату, який наведено у таблиці 1.1, значно ширше цих патологічних станів. З наведених даних зрозуміло склад діючих речовин препарату й фармакологічні ефекти, які вони обумовлюють. Представлена фармакодинаміка не тільки визначає вагому терапевтичну цінність Канефрону, а є доказом його ефективності та безпеки при проведенні численних клінічних й доклінічних досліджень [18, 23].

У дослідженні із включенням 138 хворих на СКХ після 8-тижневого метафілактичного лікування Канефроном було встановлено, що під його впливом відбувається стійке залуження рН сечі до 6,2-6,35, підвищення добового діурезу в середньому на 33,8% і зниження концентрації уратів в сечі на 8-13%. Показано, що введення до метафілактичного лікування Канефрону

сприяє більш швидкому і стабільно ефективному поліпшенню функціональних показників стану нирок після видалення конкременту і зниження можливості рецидиву каменеутворення [23].

Таблиця 1.1

Фармакодинамічний потенціал препарату "Канефрон® Н"

Фармакологічний ефект	трава золототисячнику	корінь любистку	листя розмарину	Механізм дії
	ефірні олії, фталіди, фенолкарбонові кислоти	гіркоти, фенолкарбонові кислоти	розмаринова кислота, ефірні олії, флавоноїди, фенолкарбонові кислоти	
діуретичний	+	+	+	↓ кристалоутворення, ↑ пасажу сечі, виведення уратів
спазмолітичний	+	+	+	↓ тонуру сечового міхура, ліквідація спазму, ↑ уродинаміки
протизапальний	+	—	+	↓ запалення, печіння та болю
антибактеріальний	+	+	+	↓ розмноження мікроорганізмів та утворення бактеріальних плівок
нефропротекторний	+	+	+	↓ прогресування уражень нирок
антиадгезивний	+	+	+	↓ адгезії мікроорганізмів до уротелію

Існує досвід застосування Канефрону після дистанційної ударно-хвильової літотрипсії з метою прискорення відходження осколків дезінтегрованих конкрементів, а також для профілактики рецидивів СКХ. За результатами дослідження виявлено зниження рівня кальцію і сечової кислоти в сечі та стабілізацію її рН на рівні 6,2-6,8, крім того, відзначено зменшення лікарських препаратів, що застосовувалися. При продовженні прийому препарату до 6 місяців у всіх групах рН і концентрація каменеутворюючих речовин в сечі зберігалися в межах нормальних значень. Показано, що Канефрон не тільки

підвищує ефективність первинної медикаментозної терапії, але і сприяє досягненню більш тривалої ремісії захворювання [2].

У проведеному експерименті *in vitro* відзначено позитивну дію Канефрону на фосфати й на оксалатні конкременти. При цьому розчинність оксалатного каменю зростає зі збільшенням у його складі веделіту і, відповідно, знижується з збільшенням у його складі вевеліту [2].

Накопичено також достатній досвід клінічного застосування Канефрону у пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів як в складі антимікробної терапії, так і як профілактичного засобу при рецидивуючій інфекції. Підтверджено бактеріостатичну дію препарату по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У пацієнтів із загостренням хронічного пієлонефриту було продемонстровано ефективне купіювання запального процесу (зникнення больового синдрому, нормалізація температури тіла, зниження лейкоцитурії та бактеріурії) на тлі прийому Канефрону в рамках комплексної терапії або монотерапії. Також є досвід застосування Канефрону у пацієнтів з гострим пієлонефритом і хронічним циститом на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом, що свідчить про відсутність рецидивів захворювань протягом року на тлі профілактичного застосування препарату [6, 65].

Відомі дані багатоцентрового відкритого контрольованого дослідження за участю пацієнтів з метаболічним синдромом на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Результати показали, що у пацієнтів, які отримували Канефрон більше 3 міс. для профілактики інфекцій нижніх сечових шляхів і протягом 6 міс. для профілактики інфекцій верхніх сечових шляхів, частота рецидивів була подібна до такої при профілактиці антимікробними препаратами. Окрім того, у пацієнтів з ЦД та слабкою/помірною мікроальбумінурією спостерігалася антипротеїнурична дія. За матеріалами дослідження якість Канефрону забезпечує високу ефективність в монотерапії при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів (цистит). Так, пацієнти не потребували антибактеріальної терапії на 7 день лікування у 97,6 % та у 85,6 % – на 37 день терапії, при цьому протягом місяця не було жодного рецидиву циститу (рис. 1.4) [31].



Рис. 1.4 Оцінка ефективності Канефрону у монотерапії неускладнених циститів

У дослідженні [19] відмічалось підвищення тривалості безрецидивного періоду на фоні лікування Канефроном у 2 рази, що ілюструє потенціувальний вплив даного засобу на перебіг антибактеріальної терапії при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів (рис. 1.5) [23].

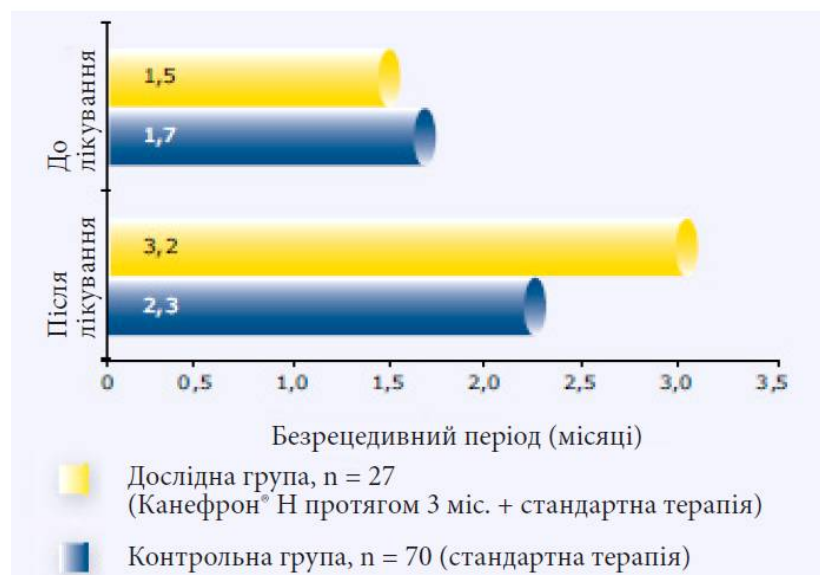


Рис. 1.5 Потенціувальний вплив Канефрону при антибактеріальній терапії ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів.

Показано роль Канефрону у антирецидивному лікуванні циститів та пієлонефритів під час 12-місячного порівняльного дослідження. Тривалий прийом препарату протягом року сприяв вірогідному зменшенню частоти

рецидивів циститу (дослідна група – 5 %, контрольна група – 40 %) (рис. 1.6А). Також під впливом препарату частота загострень пієлонефриту склала 25 %, в той час як у контрольній групі – 65% (рис. 1.6Б) [1].

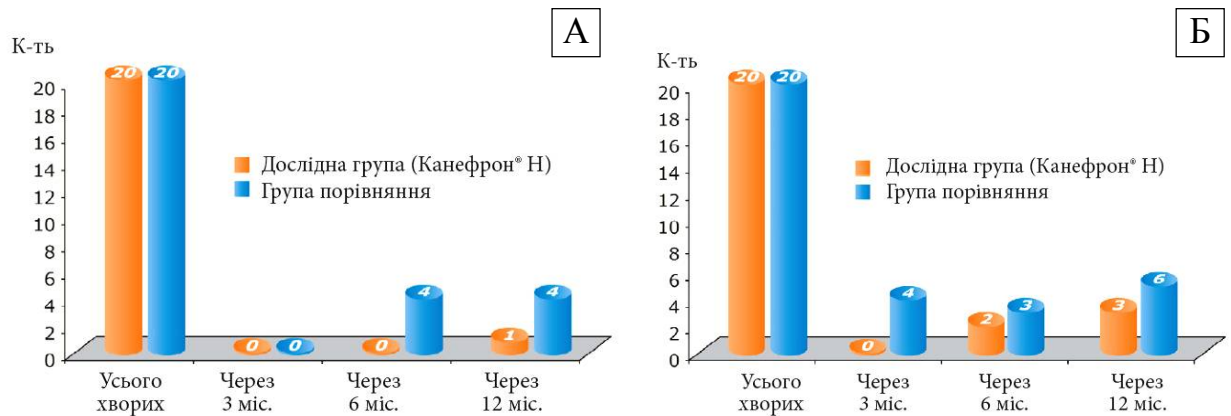


Рис. 1.6 Частота загострень циститу (А) та пієлонефриту (Б) при комплексному лікуванні із застосуванням Канефрону

На сьогодні Канефрон є одним з найбільш клінічно вивчених фітопрепаратів, в тому числі у жінок при вагітності та у дітей [64]. Так, у оглядовому матеріалі Naber K.G. (2013), що включало дані 17 клінічних досліджень, показано, що параметри ефективності за результатами включення препарату до антибіотикотерапії для профілактики гострого пієлонефриту у дітей були порівнянними з аналогічними даними за умов профілактичного використання лише нітрофурантоїну протягом 3 міс. Обидва режими значно знижували швидкість рецидиву після лікування антибіотиками при гострому пієлонефриті порівняно з групою, де була відсутня профілактика. Водночас Канефрон показав більш кращі показники переносимості, ніж нітрофурантоїн. Позитивний ефект також був відзначений і у дітей, які зазнали хірургічної корекції [65].

За даними використання у період вагітності додаткова фітотерапія протягом тривалого часу (наприклад, 4-8 тижнів) може мати позитивний ефект для жінок з різними нирковими патологіями, у т.ч. і у разі наявності ЦД.

У ході дослідження з порівняння неантибактеріальної терапії Канефроном та фосфоміцином для одноразового застосування у жінок з гострою неускладненою інфекцією сечових шляхів було доведено, що Канефрон є ефек-

тивним альтернативним антибіотикам варіантом лікування гострого неускладненого циститу з доведеною ефективністю (рівень доказовості 1b) і може сприяти значною мірою зменшенню застосування антибіотиків в амбулаторних умовах [66]. Це має велике значення в контексті стратегії ВООЗ доцільного використання антибактеріальних засобів, щоб раціоналізувати широкомасштабне їх застосування і небезпеку антибіотикорезистентності.

Комплекс біологічно активних речовин Канефрону обумовлює наявність нефропротекторної дії, що наразі з протизапальним та діуретичним ефектами дозволяють припустити високу ефективність при хронічних ураженнях нирок різного походження, НН та ХХН. Тому, останнім часом проводяться активні наукові дослідження щодо розширення області застосування даного засобу та вивчення його перспектив у комплексному лікуванні ХХН.

Існують дані щодо вивчення ефективності Канефрону у щурів з активним нефритом Хеймана. Показано, що монотерапія Канефроном не вплинула на імунологічні параметри і відношення субпопуляцій CD4+/CD8+, але значно знизила рівень імунних комплексів порівняно з нелікованою групою. Основний нефропротекторний ефект полягав у нормалізації діурезу і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Порівняно з групою контрольної патології спостерігалось істотне зниження лейкоцитурії. Найбільш значний позитивний ефект спостерігався при сумісному застосуванні Канефрону з преднізолоном. Крім позитивних імунологічних змін на клітинному і гуморальному рівні імунітету (ефект преднізолону), функція нирок значно покращилася: зменшилися протеїнурія, вміст креатиніну та сечовини в крові, а також рівні продуктів окислення білків і карбоніл протеїну (за рахунок впливу Канефрону). Кількісні відмінності свідчать про синергічну дію обох досліджених препаратів. Отже, поєднання фітонірингового препарату з імуносупресором стимулює позитивний фармакодинамічний вплив на імунну та ниркову системи щурів. Змішана терапія може бути корисною на практиці в клінічній нефрології, у тому числі в пацієнтів з аутоімунними захворюваннями нирок [45].

Позитивний вплив Канефрону на видільну функцію нирок (ВФН) та-

кож було доведено у клінічному дослідженні за участю хворих на стеатогепатит із ХХН I-II стадії на тлі спільного застосування з адеметіоніном [32]. Окрім того, з наукових джерел також відома антиоксидантна активність Канефрону, яка була доведена в клінічному дослідженні у хворих на діабетичну нефропатію [44]. Всі ці результати дозволяють припустити позитивний вплив препарату на перебіг ХХН.

У сучасній нефро- й урологічній практиці використовується багато препаратів рослинного походження у різних лікарських формах, серед яких можна виділити Леспефрил, Хофітол, Артіхол, Цинарікс, Афлазин, Урохол, Уронефрон, Уролесан [8]. Проте, це все "класичні" фітопрепарати, виготовлені із застосуванням "традиційних" підходів. В той час, як перелік фітонірингових препаратів у даній області обмежений поки що лише Канефроном.

Отже, Канефрон внаслідок його рослинного походження, особливостей складу діючих речовин, фармакодинамічного потенціалу, високої якості виробництва та наявності вагомої доказової бази можна вважати перспективним засобом для застосування в лікуванні хворих на ХХН.

Таким чином, за результатами огляду літератури показано, що ХХН є невирішеною медико-соціальною проблемою, яка є тяжким тягарем навіть для найрозвинутіших країн світу, одним з перспективних напрямків оптимізації лікування хворих даної групи є впровадження у лікування фітонірингових препаратів, найдоцільнішим з яких є "Канефрон[®] Н", що обумовлює доцільність вивчення його фармакологічних та біофармацевтичних властивостей для обґрунтування застосування з метою оптимізації терапії ХХН.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виходячи з аналізу даних літературного огляду, для досягнення мети роботи та виконання поставлених завдань у представленому дослідженні, були використані наступні нижченаведені досліджувані об'єкти та компаратори.

1. У якості основного досліджуваного об'єкту використовували препарат "Канефрон[®] Н" виробництва "Біонорика СЕ" (Німеччина) – таблетки вкриті оболонкою для орального застосування, що містять висушені лікарські рослини у вигляді порошку: трави золототисячника (*Herbae Centaurii*) – 18 мг, кореня любистка (*Radicis Levistici*) – 18 мг та листя розмарину (*Foliorum Rosmarini*) – 18 мг вкриті, в упаковці по 60 таблеток. У представленому дослідженні Канефрон використовували у дозі 33,0 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній дозі для людини [13], екстрапольованій згідно з рекомендаціями FDA [55].

2. У якості основного компаратору використовували препарат "Леспефрил" виробництва ПАТ "Лубнифарм" (Україна) – розчин для орального застосування у флаконах по 100 мл, що містить екстракт леспедези двоколірної (*Lespedeza bicolor*) із 70,8 г пагонів. Завдяки комплексу біологічно активних речовин леспедези, препарат виявляє діуретичну й гіпоазотемічну дію і показаний для застосування в терапії ХНН [13]. У представленому дослідженні Леспефрил використовували у дозі 3,0 мл/кг, що відповідає середній терапевтичній дозі для людини [13], екстрапольованій згідно з рекомендаціями FDA [55]. Референс-препарат використовували для об'єктивної оцінки ефективності Канефрону, а також підтвердження можливості лікування змодельованої патології, оскільки він має експериментально та клінічно підтверджену ефективність при лікуванні ХНН. Даний компаратор є аналогом Канефрону за походженням, дією та частково складом.

3. На етапі порівняльного біофармацевтичного дослідження Канефрону та його фітосиміляру, у якості компаратору використовували препарат "Тринефрон-Здоров'я" виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"

(Україна) – капсули для орального застосування, що містять подрібнену лікарську рослинну сировину: золототисячника трави (*Herba Centaurii*) – 18 мг; розмарину лікарського листя (*Folia Rosmarini officinalis*) – 18 мг; любистку лікарського кореня (*Radix Levistici officinalis*) – 18 мг. Даний препарат є повним аналогом Канефрону за складом.

На етапі експериментального вивчення досліджуваних та референтний об'єкти вводили в/ш за допомогою металевого зонда [77] у вигляді розчину або суспензії, яку готували на фізіологічному розчині із застосуванням стабілізаторів карбоксиметилцелюлози та ТВІН-80 у концентраціях 0,5 % та 0,1 % відповідно при попередньому подрібненні в ступці [9].

Додатково у всіх серіях експериментів було використано групи паралельного інтактного контролю, які зазнавали аналогічні дослідним групам втручання за виключенням експериментальної терапії та маніпуляцій з відтворення патологічних станів. Також паралельно використовували групу контрольної патології, у якій відтворювали патологію аналогічно дослідним групам, але без застосування експериментальної терапії. Тварини цих груп отримували фізіологічний розчин відповідним шляхом у кількості, еквівалентній експериментальному лікуванню.

Представлена магістерська робота виконана на базі кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННПФ), а також Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ.

У роботі було використано 40 білих рандомбредних статевозрілих щурів-самців масою 180-200 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ННПФ НФаУ згідно з рекомендованими санітарно-гігієнічними нормами [56]: у добре вентильованому приміщенні, при регулярному 12-и годинному циклі день/ніч, у поліпропіленових клітках при температурі 20–25 °С й відносній вологості повітря 55 ± 5 %, на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі [47]. До початку експериментів тварини проходили обов'язковий карантин протягом 14 днів і акліматизацію.

У ході виконання науково-дослідної роботи дотримувалися загальних принципів біоетики у експериментальних дослідженнях [35], Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС "Про захист тварин, що використовуються з науковою метою" (Брюссель, 2010) [42], Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України "Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах" № 249 від 01.03.2012 р. Експерименти, що викликали біль або страждання, хірургічні втручання та виведення тварин із дослідів проводили, застосовуючи адекватну анестезію та аналгезію – комбінований ксилазин-тіопенталовий наркоз (ксилазин в/м 5 мг/кг та через 15 хв тіопентал в/о 70 мг/кг) [48]. Протокол дослідження було розглянуто Комісією з питань біоетики НФаУ та затверджено відповідним висновком (протокол № 2 від 04.11.2019 р.), що свідчить про відсутність порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

На експериментальному етапі всі тварини були випадково розділені на 4 групи по 10 тварин наступним чином:

- інтактний контроль (здорові щури, що отримували розчинник);
- контрольна патологія (щури з НН, що отримували розчинник);
- тварини з НН, що отримували в/ш Канефрон у дозі 33,0 мг/кг (n=10)
- тварини з НН, що отримували в/ш Леспефрил у дозі 3,0 мл/кг (n=10).

У якості моделі НН використовували хромат-індуковану нефропатію у щурів [14]. У перший день експерименту у щурів відтворювали НН шляхом підшкірної ін'єкції 2,5 % розчину хромату калію (Sigma-Aldrich, США) у дозі 0,7 мл/кг. Після цього тварини отримували Канефрон та Леспефрил у вигляді суспензій або водних розчинів, виготовлених на фізіологічному розчині із застосуванням стабілізаторів, щоденно протягом 20 днів. Тварини контрольних груп паралельно отримували еквівалентну кількість розчинника. Через 20 днів після відтворення патології у щурів оцінювали функціональний стан нирок. Далі їх виводили з дослідів під загальною анестезією з метою отримання біо-

логічних зразків для біохімічних досліджень.

Для оцінки ВФН у щурів визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних обмінних кліток після обов'язкової адаптації тварин до умов досліду [15, 21]. Щурів вміщували до обмінних кліток на 24 год, вимірювали діурез, споживання води й розраховували відносний діурез. Стан ВФН оцінювали за сечовою екскрецією креатиніну й білка, ШКФ, яку визначали за кліренсом креатиніну, а також канальцевою реабсорбцією, які розраховували за нижченаведеними загальноприйнятими формулами 2.1-2.4 [14, 60]:

$$E_x = U_x \times V \quad (2.1)$$

$$\text{ШКФ} = U_{\text{cr}} \times V / P_{\text{cr}} \quad (2.2)$$

$$\text{КР} = (1 - P_{\text{cr}} / U_{\text{cr}}) \times 100\% \quad (2.3)$$

$$\text{КС} = U_{\text{ur}} \times V / P_{\text{ur}} \quad (2.4)$$

де E_x – сечова екскреція речовини; U_x – вміст речовини у сечі; V – діурез; U_{cr} – вміст у сечі креатиніну; P_{cr} – вміст у крові креатиніну; U_{ur} – вміст у сечі сечовини; P_{ur} – вміст у крові сечовини; КР – канальцева реабсорбція.

По завершенні експерименту тварин виводили з досліду шляхом декапітації під загальною анестезією з метою отримання біоматеріалу для лабораторних досліджень. Зразки крові отримували за допомогою внутрішньосерцевої пункції й центрифугували при 1500 g та +4 °C 10 хв за допомогою рефрижераторної центрифуги MPW-350R ("MPW", Польща). Зразки сечі отримували з обмінних кліток й центрифугували при 500 g протягом 5 хв. Усі біологічні зразки заморожували та зберігали при -80 °C.

Стандартні біохімічні дослідження біоматеріалу тварин з метою визначення маркерів, які є рекомендованими при оцінці уражень нирок в експерименті [33], проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Express Plus ("Bayer", Німеччина) [37] та біохімічних наборів виробництва "DiaSys Diagnostic Systems GmbH" (Німеччина) згідно з інструкціями до використання. У деяких випадках при необхідності для аналізу використовували спектрофотометр UNICO SQ-2800 ("United Products & Instruments Inc.", США). Перелік визначених показників, відповідних методик та використаних біохімі-

чних наборів наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика методів визначення біохімічних показників щурів у ході експериментальних досліджень

Показник	Біохімічний набір	Кат. № /сер. №	Методика
Креатинін крові й сечі	"Creatinine FS"	117119910021 60073571	кінетичний фотометричний метод без депротеїнізації за реакцією Яффе [49, 62]
Сечовина крові й сечі	"Urea FS"	131019910021 60078723	уреазо-глутаматдегідрогеназний ферментативний фотометричний метод [62]
Білок сечі	"Total protein UC FS"	102109910021 60072999	фотометричний тест за реакцією з комплексом пірогалоловий червоний / молібдат [71, 41]

Порівняльне біофармацевтичне дослідження Канефрону та його фітосиміляру "Г" було проведено із застосуванням стандартних методів світлової мікроскопії згідно з раніше описаним методом [87]. Мікроскопічному дослідженню піддавали таблетковий матрикс Канефрону та капсульну масу фітосиміляру "Г". Попередньо відбирали по 10 одиниць лікарської форми кожного із досліджуваних засобів й відділяли оболонку від тіла таблетки або вилучали капсульну масу, після чого кожну одиницю розчинювали у 5 мл фосфатного буферу при рН 6,8, що відповідає середовищу тонкого кишківника людини. Отриману суспензію наносили на предметне мікроскопічне скло у кількості декількох крапель та накривали покривним склом.

Далі проводили мікроскопічне вивчення із застосуванням дослідницького модульного світлопольного мікроскопа В-1000BF ("Optika", Італія) із цифровою камерою Optika HDMI Pro ("Optika", Італія). Кратність збільшення мікроскопу виставляли у межах x100 – x400 у залежності від характеру мікропрепаратів та задач дослідження.

Цифрову обробку фотознімків мікропрепаратів, а також виміри різноманітних елементів таблеткового матриксу та капсульної маси досліджуваних препаратів проводили із застосуванням спеціалізованого програмного забезпечення Optika IsView v. 3.9.0.602 ("Optika", Італія) та ImageJ v. 1.49 (National Institutes of Health, США).

Для об'єктивізації отриманих даних на мікропрепаратах при збільшенні $\times 150$ у полі зору мікроскопу проводили підрахунок елементів лікарської рослинної сировини у таблетковому матриксі та капсульній масі тест-зразків, розподіляли їх у залежності від розміру й виражали у відсотках.

Отримані результати слугували підґрунтям для розробки раціональних підходів до фармацевтичної опіки пацієнтів нефрологічного профілю при проведенні фітотерапії, а також застосовувались з метою розробки алгоритму бесіди провізора та відвідувача аптеки при відпуску фітопрепаратів з метою оптимізації лікування ХХН.

Усі отримані результати обробляли методами описової статистики та представляли як середнє арифметичне \pm стандартна помилка середнього. Статистичний аналіз міжгрупових відмінностей проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним тестом Т'юкі [57, 67]. Аналіз міжгрупових відмінностей у разі обліку результатів в альтернативній формі проводили з використанням кутового перетворення Фішера, із поправкою Йейтса за необхідності [20]. Обчислення проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics v. 22 ("IBM Corp.", США) та MS Excel 2016 ("Microsoft Corp.", США). Відмінності показників вважали статистично значущими при рівні вірогідності $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАНЕФРОНУ В ТЕРАПІЇ ХХН

3.1 Експериментальна оцінка нефропротекторного ефекту Канефрону

На першому етапі дослідження з метою визначення доцільності застосування Канефрону при ХХН було проведено експериментальну оцінку його ефективності на моделі хромат-індукованої НН у щурів при в/ш введенні у дозі 33,0 мг/кг протягом 20 діб у порівнянні з Леспефрилом у дозі 3,0 мл/кг.

Результати дослідження показали, що в групі КП під впливом хромату калію виникала виражена НН, яка проявлялась 30 % летальністю тварин (рис. 3.1), вірогідним зменшенням діурезу у 1,3 разу, канальцевої реабсорбції (до 97,92% проти 99,04% у інтактних тварин) та зниженням ШКФ у 2,4 разу (табл. 3.1). При цьому спостерігалась виражена протеїнурія, яка досягала 23,0 мг/доба (рис. 3.2). Погіршення функціонального стану нирок призводило до зниження виділення азотистих сполук та підвищення вмісту залишкового азоту у крові тварин. Так, екскреція креатиніну вірогідно знизилась на 16,6% (рис. 3.3). Вміст креатиніну та сечовини у крові вірогідно збільшився у 2,3–2,4 разу у порівнянні з інтактним контролем (табл. 3.2).

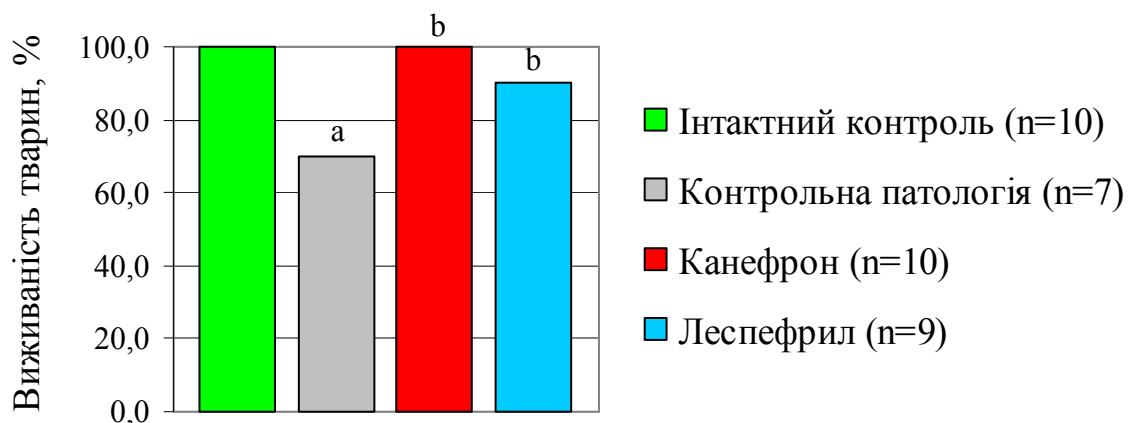


Рис. 3.1 Вживаність щурів з НН під впливом Канефрону (n=40)

Примітки:

- ^a – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин ($p < 0,05$);
- ^b – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p < 0,05$).

**Показники видільної функції нирок під впливом Канефрону
за умов розвитку ниркової недостатності у щурів (n=40)**

Умови досліджу	Діурез, мл/доба	ШКФ, мл/доба на 100 г	Канальцева реабсорбція, %
Інтактний контроль	5,3±0,4	283,6±7,3	99,04±0,08
Контрольна патологія	4,1±0,2 ^a	117,2±2,5 ^a	97,92±0,12 ^a
Канефрон	5,7±0,3 ^b	164,5±5,2 ^{ab}	98,28±0,06 ^{ab}
Леспефрил	6,5±0,4 ^{ab}	149,2±6,4 ^{ab}	97,88±0,14 ^{ac}

Примітки (тут, у табл. 3.2 та на рис. 3.2, 3.3):

- 1) ^a – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин (p<0,05);
- 2) ^b – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології (p<0,05);
- 3) ^c – відмінності вірогідні відносно тварин, що отримували Канефрон (p<0,05).

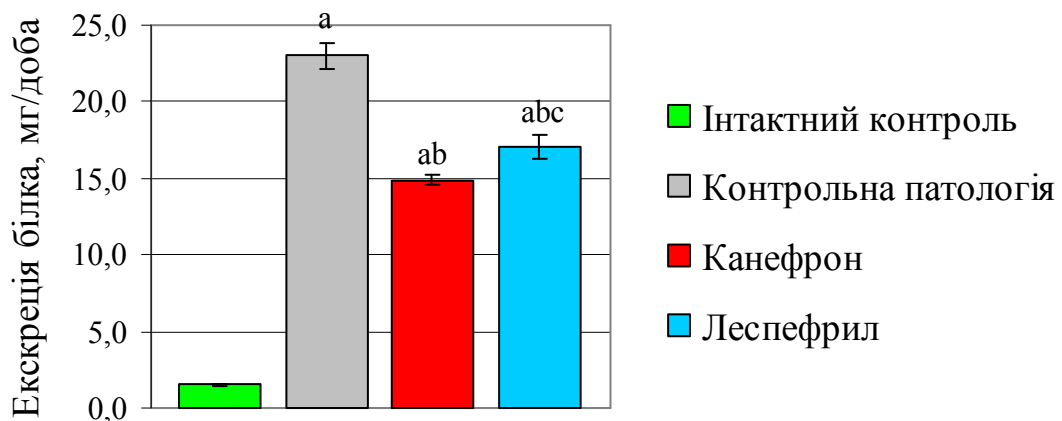


Рис. 3.2 Вплив Канефрону на сечову екскрецію білка у щурів з НН

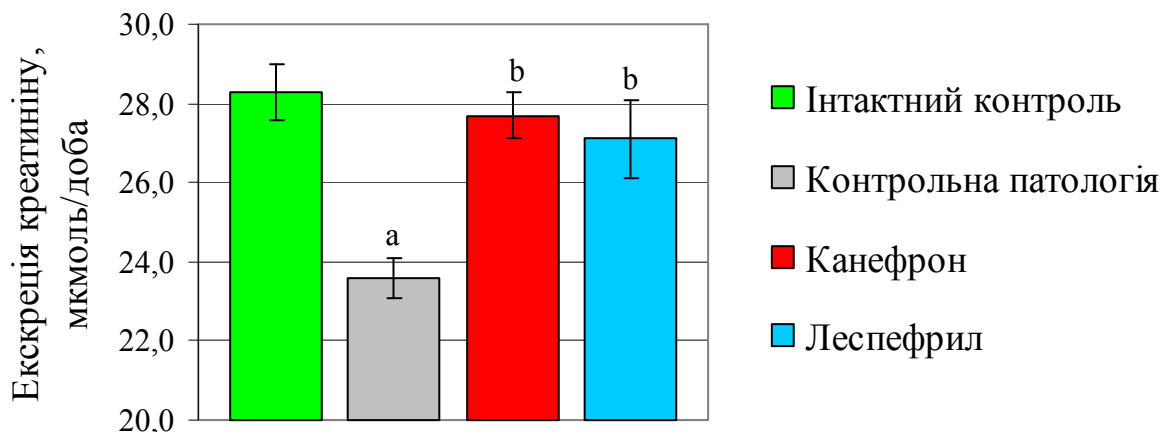


Рис. 3.3 Сечова екскреція креатиніну під впливом Канефрону у щурів з НН

Вплив Канефрону на вміст у крові азотистих сполук у щурів за умов розвитку ниркової недостатності (n=40)

Умови досліджу	Вміст у крові	
	креатиніну, мкмоль/л	сечовини, ммоль/л
Інтактний контроль	51,2±1,2	4,8±0,2
Контрольна патологія	120,2±3,7 ^a	11,5±0,5 ^a
Канефрон	84,0±2,2 ^{ab}	7,6±0,2 ^{ab}
Леспефрил	87,9±2,8 ^{ab}	8,4±0,4 ^{ab}

При застосуванні Канефрону у тварин з НН зникла летальність (рис. 3.1), відбувалось вірогідне посилення ВФН відносно нелікованих тварин. Це проявлялось у вірогідному збільшенні спонтанного діурезу в 1,4 разу, зниженні рівня протеїнурії в 1,5 разу та вірогідному посиленні показнику ШКФ в 1,4 разу (табл. 3.1, рис. 3.1). Описана картина свідчить про покращення функціонального стану нирок та відновлення насамперед їх видільної функції під впливом Канефрону.

Позитивні зміни під впливом Канефрону відбувались у показниках азотистого обміну. Досліджуваний препарат вірогідно посилював сечову екскрецію креатиніну на 17,4% (рис 3.2). Внаслідок цього креатинін та сечовина крові знижувались ($p < 0,05$) у 1,4–1,5 разу, що свідчить про посилення гломерулярної фільтрації (табл. 3.2). Дана картина говорить про зниження проявів азотемії у піддослідних тварин із НН під впливом Канефрону та нормалізацію азотистого обміну.

Препарат порівняння Леспефрил очікувано продемонстрував виразну діуретичну дію, збільшуючи діурез та ШКФ у 1,6 та 1,3 разу відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.1). Також під його впливом відбувалось зменшення ($p < 0,05$) протеїнурії у 1,3 разу (рис. 3.2). Леспефрил чинив помірну гіпоазотемічну дію, вірогідно посилюючи екскрецію креатиніну на 14,9 % (рис. 3.3), при цьому креатинін та сечовина крові знижувались у 1,4 разу (табл. 3.2). В ре-

зультаті цього летальність тварин знижувалась і виживаність склала 90% (рис. 3.1).

Канефрон очікувано поступився Леспефрилу за діуретичною активністю, але на 86,9 % ефективніше знижував рівень протеїнурії та вірогідно кращий вплив чинив на процеси каналцевої реабсорбції (табл. 3.1, рис. 3.2). Таким чином, за ступенем нефропротекторної дії Канефрон не тільки не поступився активності відомого діуретика гіпоазотемічної дії Леспефрилу, а й за деякими показниками вірогідно його перевершив.

Отже, фітоніринговий препарат "Канефрон® Н" є ефективним засобом корекції НН в експерименті і може розглядатись як потенційно перспективний препарат для комплексної терапії ХХН у клінічній практиці.

3.2 Порівняльне біофармацевтичне дослідження Канефрону та його фітосимілярів

Останнім часом вагомою проблемою у лікуванні захворювань сечовидільної системи за допомогою фітонірингових лікарських засобів стає проблема впровадження їх фітосимілярів, що за фармацевтичними параметрами та показниками ефективності й безпеки не відповідають оригінальним засобам. При цьому виробниками дані щодо ефективності й безпеки оригінального фітопрепарату екстраполюються на препарат-копію без проведення відповідних досліджень. З метою забезпечення належної якості лікування доцільним є проведення порівняльних біофармацевтичних досліджень таких фітопрепаратів [4].

Аналіз фармацевтичного ринку України щодо препаратів-симілярів Канефрону показав, що на сьогодні на території нашої країни зареєстровано 2 торгові марки, які мають ідентичний склад, лікарські форми та позиціонуються виробником аналогічно до оригінального препарату "Канефрон® Н". До цих препаратів відносяться "Тринефрон-Здоров'я" у формі капсул та крапель, а також "Нефродол" у формі таблеток (табл. 3.3).

**Порівняльна характеристика Канефрону та його фітосимілярів,
зареєстрованих в Україні [8]**

Назва препарату	Виробник	Лікарська форма	Склад
Канефрон® Н	"Біонорика СЕ" (Німеччина)	таблетки	на 1 таблетку: - трава золототисячника – 18 мг - корінь любистку – 18 мг - листя розмарину – 18 мг
		краплі	на 100 г крапель 29 г екстракту з: - трави золототисячника – 0,6 г - кореня любистку – 0,6 г - листя розмарину – 0,6 г
Тринефрон-Здоров'я	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (Україна)	капсули	на 1 капсулу: - трава золототисячника – 18 мг - корінь любистку – 18 мг - листя розмарину – 18 мг
		краплі	на 1 г крапель 290 мг екстракту з: - трави золототисячника - кореня любистку - листя розмарину
Нефродол	ПрАТ "Технолог" (Україна)	таблетки	на 1 таблетку: - трава золототисячника – 18 мг - корінь любистку – 18 мг - листя розмарину – 18 мг

Слід зауважити, що вищенаведені фітосиміляри мають інструкції до медичного застосування аналогічні оригінальному Канефрону, з тими ж самими показаннями, протипоказаннями, побічними ефектами та іншими клініко-фармакологічними аспектами, що потребують даних доказової медици-

ни. Тобто дана ситуація є типовим прикладом перенесення доказових експериментальних та клінічних даних з фітонірингового препарату на фітосиміляр без проведення необхідних досліджень, що не відповідає сучасним принципам доказової медицини.

На наступному етапі з метою порівняльного вивчення біофармацевтичних особливостей препарату "Канефрон[®] Н" та його фітосиміляру – препарату "Т", зареєстрованого в Україні, було проведено мікроскопічне дослідження лікарських форм даних засобів (рис. 3.4).

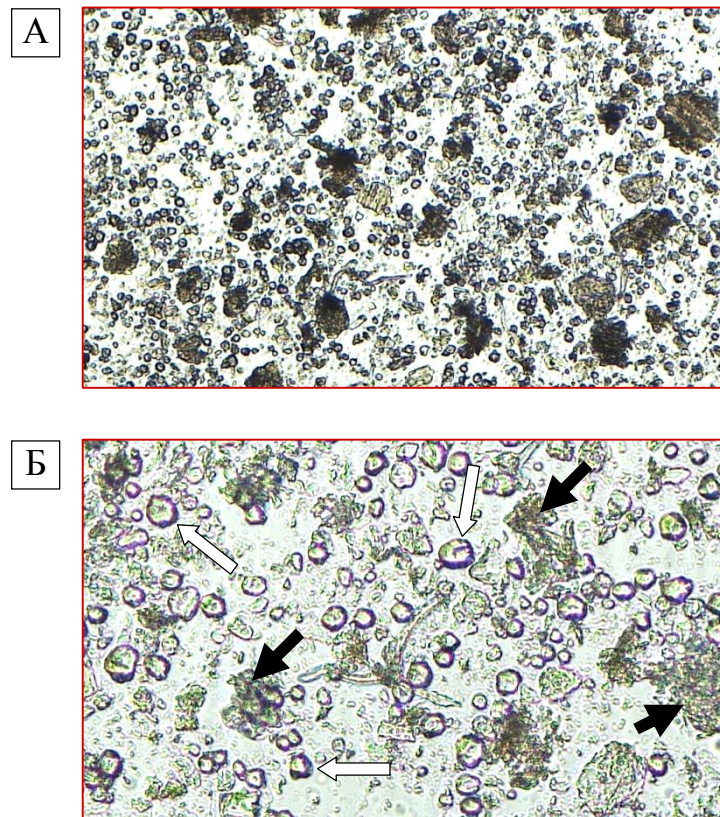


Рис. 3.4 Мікроскопія таблеткового матриксу Канефрону: А – x150, Б – x400 (білі стрілки – гранули крохмалю, чорні стрілки – частинки лікарської рослинної сировини)

Отримані результати показали, що у таблетковому матриксі Канефрону міститься помірна кількість крохмальних зерен та багато частинок подрібненої рослинної сировини. На відміну від цього при мікроскопічному дослідженні капсульної маси фітосиміляру "Т" виявлялась зовсім невелика кіль-

кість частинок порошку лікарських рослин та крохмальні зерна на все поле зору (рис. 3.5).

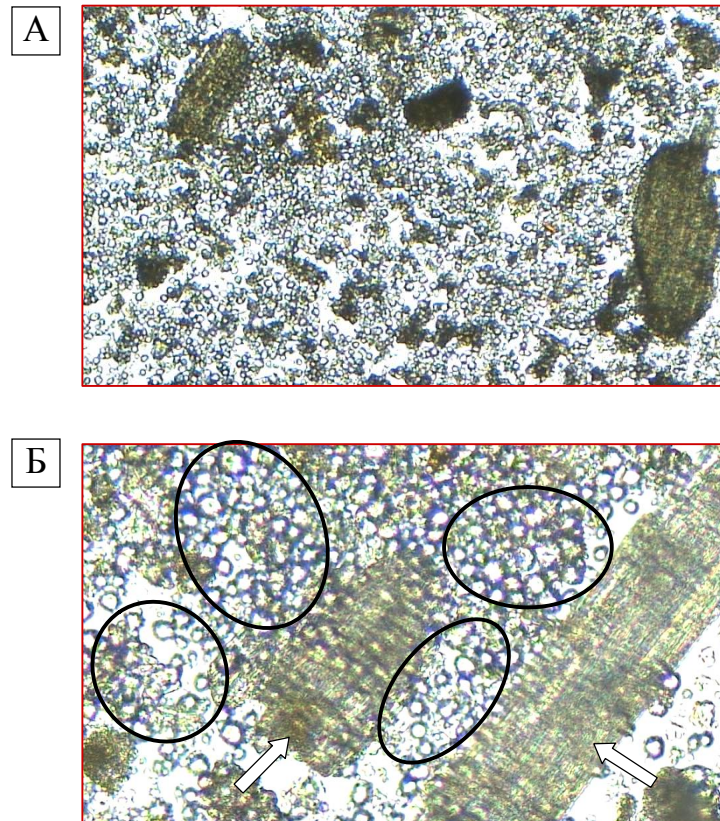


Рис. 3.5 Мікроскопія капсульної маси фітосиміляру "Г": А – x150, Б – x400 (гранули крохмалю на все поле зору – овали, білі стрілки – частинки лікарської рослинної сировини)

При напівкількісній оцінці розподілення мікроскопічних елементів таблеткового матриксу за розмірами виявилось, що більшість частинок Канефрону мають розміри 10-20 мкм (52 %) та до 10 мкм (37 %) (рис. 3.6). В той час, як у капсульній масі фітосиміляру переважна більшість гранул – майже 70 % – мали розміри до 10 мкм. Ця фракція належить до допоміжних речовин, таких як гранули крохмалю.

При порівняльному аналізі відносного вмісту подрібненого порошку лікарської рослинної сировини виявлялось, що у Канефрону даний показник складає 13,2 елементів на умовній одиниці площі при збільшенні x150, в той час, як у фітосиміляру – 6,7 елементів на умовній одиниці площі, що є вірогідно меншим (рис. 3.7).

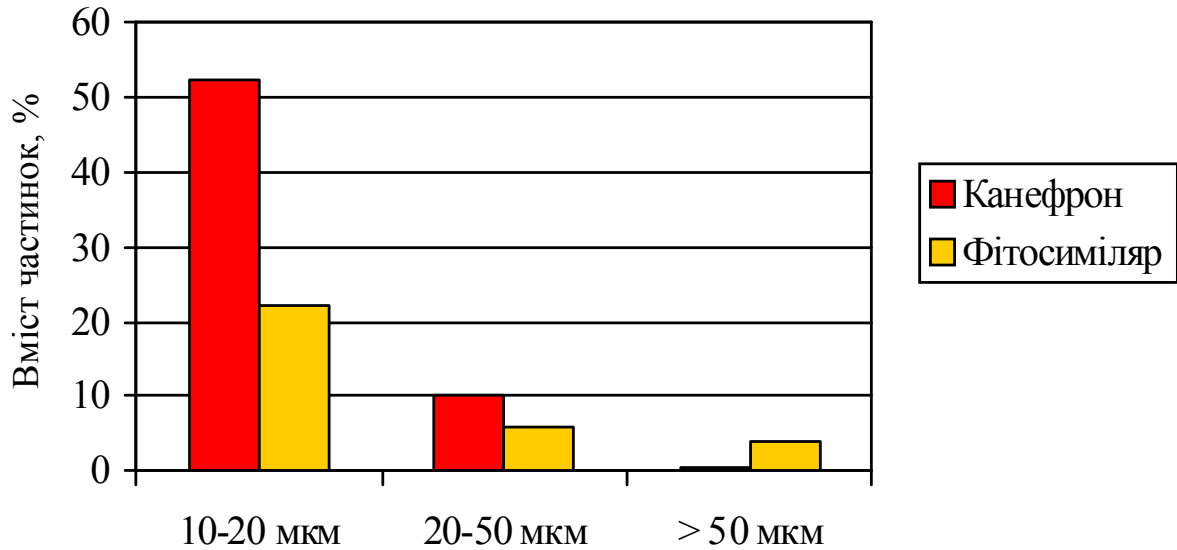


Рис. 3.6 Розподіл частинок лікарських форм Канефрону та фітосиміляру "Т" у залежності від розміру

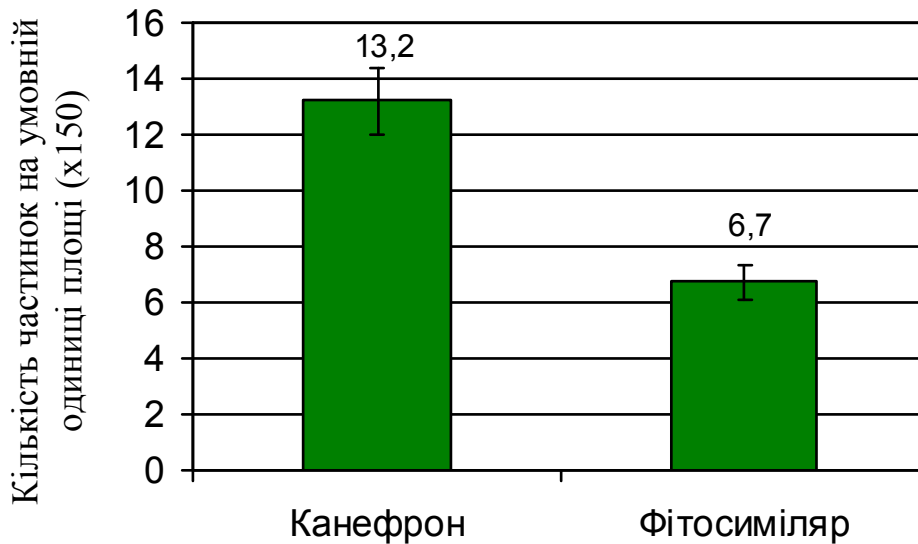


Рис. 3.7 Відносний вміст частинок подрібненої лікарської рослинної сировини у лікарських формах Канефрону та фітосиміляру "Т"

Таким чином, Канефрон має біофармацевтичні особливості, які неможливо відтворити при розробці даного фітосиміляру. Це проявляються у відмінностях типів лікарських форм (таблетки проти капсул), різному вмісті та ступені подрібнення лікарської рослинної сировини, різній кількості та типі допоміжних речовин, що утворюють таблетковий матрикс або наповнюють капсульну масу, що, в свою чергу, обумовлює різну біодоступність та, як наслідок, клінічну ефективність даних засобів.

3.3 Розробка раціональних підходів до фармацевтичної опіки при застосуванні фітопрепаратів у хворих на ХХН

За результатами проведених експериментальних та біофармацевтичних досліджень, а також даних наукової літератури було розроблено раціональні підходи до застосування фітонірингових препаратів у хворих на ХХН, на прикладі препарату "Канефрон[®] Н".

Загальні немедикаментозні рекомендації для полегшення симптомів при захворюваннях нирок:

- при захворюваннях нирок обов'язково необхідно дотримуватися певної дієти (контролювати вживання солі, рідини, білків; уникати вживання гострої їжі та напоїв, що подразнюють нирки та сечовивідні шляхи – алкоголь, міцна кава, газовані напої, гірчиця, хрін, гострі соуси, солоні та мариновані овочі);
- контролювати за необхідності рН сечі та не допускати її змін (під впливом їжі, напоїв та лікарських засобів), особливо у сполученні з СКХ;
- обмежити вживання жирного м'яса та риби, м'ясних, рибних та грибних відварів, жареної їжі;
- вживати достатню кількість рідини (не менш ніж 2 л на добу), але при розвитку НН (ХХН III-V ст.) необхідно навпаки обмежувати кількість рідини згідно дієти та рекомендацій лікаря;
- регулярно випорожнювати сечовий міхур;
- не використовувати деодорований туалетний папір;
- віддавати перевагу натільній білизні з натуральних волокон, що не обтягує;
- уникати переохолодження;
- постійно дотримуватися правил особистої гігієни.

Раціональні принципи фармацевтичної опіки пацієнтів із ХХН при застосуванні фітотерапії наведено нижче.

1. У межах проведення фармацевтичної опіки провізору важливо пам'я-

тати, що при наявності будь-яких симптомів нефро- і урологічної патології єдиним правильним кроком є рекомендація хворому обов'язково проконсультуватись з лікарем! Особливо актуальною дана рекомендація є для пацієнтів із «загрозливими симптомами».

Хворому «зі стажем» лікар пояснить алгоритм дій у разі рецидиву, а завдання провізора провести належну консультацію по раціоналізації лікарської терапії і немедикаментозних заходів.

2. Фітотерапія із застосування фітонірингових препаратів є доцільною для всіх хворих на ХХН легкого та середнього ступеню тяжкості (ХХН I-III ст.) у якості додаткової терапії, у сполученні зі стандартними схемами лікування, за виключенням непереносимості та протипоказань. З обережністю можливе застосування фітонірингових препаратів у хворих на ХХН при тяжкому перебігу (ХХН IV-V ст.) у залежності від характеру патології, клінічної ситуації та необхідності застосування НЗТ.

3. У разі доцільності проведення фітотерапії у хворих на ХХН перевагу слід віддавати оригінальним фітоніринговим препаратам таким, як "Канефрон[®] Н" ("Біонорика СЕ", Німеччина).

4. Канефрон призначають дорослим перорально по 2 таблетки 3 рази на добу (загальна добова доза – 6 таблеток). Таблетки Канефрону не слід розжовувати або подрібнювати перед прийомом.

Канефрон у формі крапель дорослі можуть приймати по 50 крапель 3 рази на добу (загальна добова доза – 150 крапель). Перед вживанням флакон необхідно збовтати, тримати вертикально.

Препарат не слід застосовувати дітям віком до 12 років.

5. У хворих із ХХН легкого або середнього ступеня (ХХН I-II ст.) необхідно вживати достатню кількість рідини під час всього курсу лікування Канефроном – не менше 2-х літрів рідини на добу, особливо при сполученні патології з СКХ. Проте при розвитку ХХН III-V ст. необхідно навпаки обмежувати кількість рідини згідно зі ступенем тяжкості НН, особливостями призначеної дієти та рекомендацій лікаря. В залежності від характеру ХХН, сту-

пеню тяжкості, виявлених порушень обміну речовин рекомендується обмеження надходження в організм тваринного білка, кухонної солі, продуктів, що містять у великій кількості фосфати, кальцій, пуринові основи, щавлеву кислоту та ін. Позитивний вплив на стан обміну речовин надає споживання їжі, багатої на клітковину.

6. Можливими не частими побічними реакціями при застосуванні Канефрону є розвиток алергічних реакцій у формі кропив'янки, шкірного висипу і сверблячки, а також гіперемії шкірних покривів. Окрім того, в деяких випадках при прийомі препарату у пацієнтів відзначали розвиток блювоти, нудоти і порушень випорожнення кишечника.

Негайної консультації лікаря вимагають такі стани як поява крові в сечі, розлади сечовипускання і гостра затримка сечі.

7. Канефрон протипоказаний пацієнтам з непереносимістю активних і допоміжних компонентів препарату.

Канефрон не призначають пацієнтам з виразкою шлунка або 12-палої кишки в період рецидиву.

Канефрон не призначений для лікування набряків у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю.

8. Пацієнтам із супутнім ЦД, необхідно враховувати, що одна таблетка, вкрита оболонкою, містить 0,012 хлібної одиниці (ХО).

9. Препарат не впливає на здатність управління автотранспортом та роботу з механізмами.

10. Під час зберігання крапель можливе помутніння або поява осаду.

Препарат у формі таблеток, вкритих оболонкою, і крапель рекомендовано зберігати за температури не вище 25°C.

11. Критерії ефективності терапії при застосуванні Канефрону:

– клінічні: зниження проявів дизуричних розладів, зменшення набряків, зменшення больового синдрому;

– лабораторні: нормалізація діурезу, нормалізація функціональних показників нирок (насамперед ШКФ, вмісту креатиніну та сечовини у крові),

нормалізація показників клінічного аналізу сечі та крові;

– інструментальні: зниження інтенсивності утворення каменів у нирках.

З огляду на вищенаведені принципи фармацевтичної опіки при застосуванні Канефрону у хворих на ХХН були розроблені питання (табл. 3.4), а також алгоритм бесіди провізора з відвідувачем аптеки при відпуску фітопрепаратів для лікування ХХН (рис. 3.8).

Таблиця 3.4

**Хід бесіди провізора / фармацевта з відвідувачем аптеки
при симптомах захворювань нирок та сечовивідних шляхів**

№ з/п	Питання провізора (фармацевта) до пацієнта/представника пацієнта	Відповіді пацієнта/представника пацієнта	Рекомендації
1	2	3	4
1	Біль в попереку та внизу живота, часті позови на сечовиділення з'явилися раптово?	так	Можливо біль внизу живота та дизуричні явища пов'язані з захворюванням нирок. Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідно звернутись до лікаря.
		ні	Продовжити опитування.
2	Набряклість кінцівок, біль в попереку та внизу живота, часті позови на сечовиділення з'явилися після переохолодження?	так	Можливо біль внизу живота та дизуричні явища пов'язані з захворюванням нирок. Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідно звернутись до лікаря.
		ні	Продовжити опитування.
3	Біль у попереку та внизу живота, часті позиви на сечовиділення супроводжуються підвищенням температури тіла?	так	Можливо біль внизу живота та дизуричні явища пов'язані з захворюванням нирок. Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідно звернутись до лікаря.
		ні	Продовжити опитування.
4	Біль в попереку та внизу живота, часті позови на сечовиділення супроводжуються змінами зовнішнього вигляду сечі (помутніння, рожевий колір, появилення піску)?	так	Можливо біль внизу живота та дизуричні явища пов'язані з захворюванням нирок. Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідно звернутись до лікаря.
		ні	Продовжити опитування.

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4
5	Біль в попереку та внизу живота, часті позови на сечовиділення супроводжуються набряками повік, нижніх кінцівок ?	так	Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідно звернутись до лікаря.
		ні	Продовжити опитування.
6	Чи приймаєте Ви нестероїдні протизапальні або антінеопластичні засоби ?	так	Можливо біль внизу живота та дизуричні явища пов'язані з побічною дією ліків. Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідно звернутись до лікаря.
		ні	Продовжити опитування.
7	Чи наявні в минулому захворювання нирок (пієлонефрит, сечокам'яна хвороба) та/або сечового міхура?	так	Можливо біль внизу живота та дизуричні явища пов'язані з загостренням захворювання нирок та/або сечового міхура. Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу. Для тимчасового полегшення симптомів порекомендувати комбіновані фітопрепарати, наприклад "Канефрон Н".
		ні	Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу та призначення лікування. У якості додаткової терапії доцільно застосування препарату "Канефрон Н".

Таким чином, за результатами проведених досліджень було розроблено загальні принципи фармацевтичної опіки нефрологічних хворих та раціональні підходи до фармацевтичної опіки при застосуванні у даного контингенту пацієнтів фітонірингових препаратів, на прикладі Канефрону. Дані підходи включають не тільки загальні окремі принципи фармацевтичної опіки, а й питання та алгоритми бесіди провізора з відвідувачем аптеки при відпуску фітопрепаратів для лікування ХХН. Вищевикладені принципи фармацевтичної опіки дозволять не тільки полегшити провізору виконання своїх обов'язків, підвищити якість роботи при відпуску фітопрепаратів та обслуговуванні хворих із нирковою патологією, а й сприятимуть збільшенню якості надання медичної допомоги та якості життя хворих на ХХН.

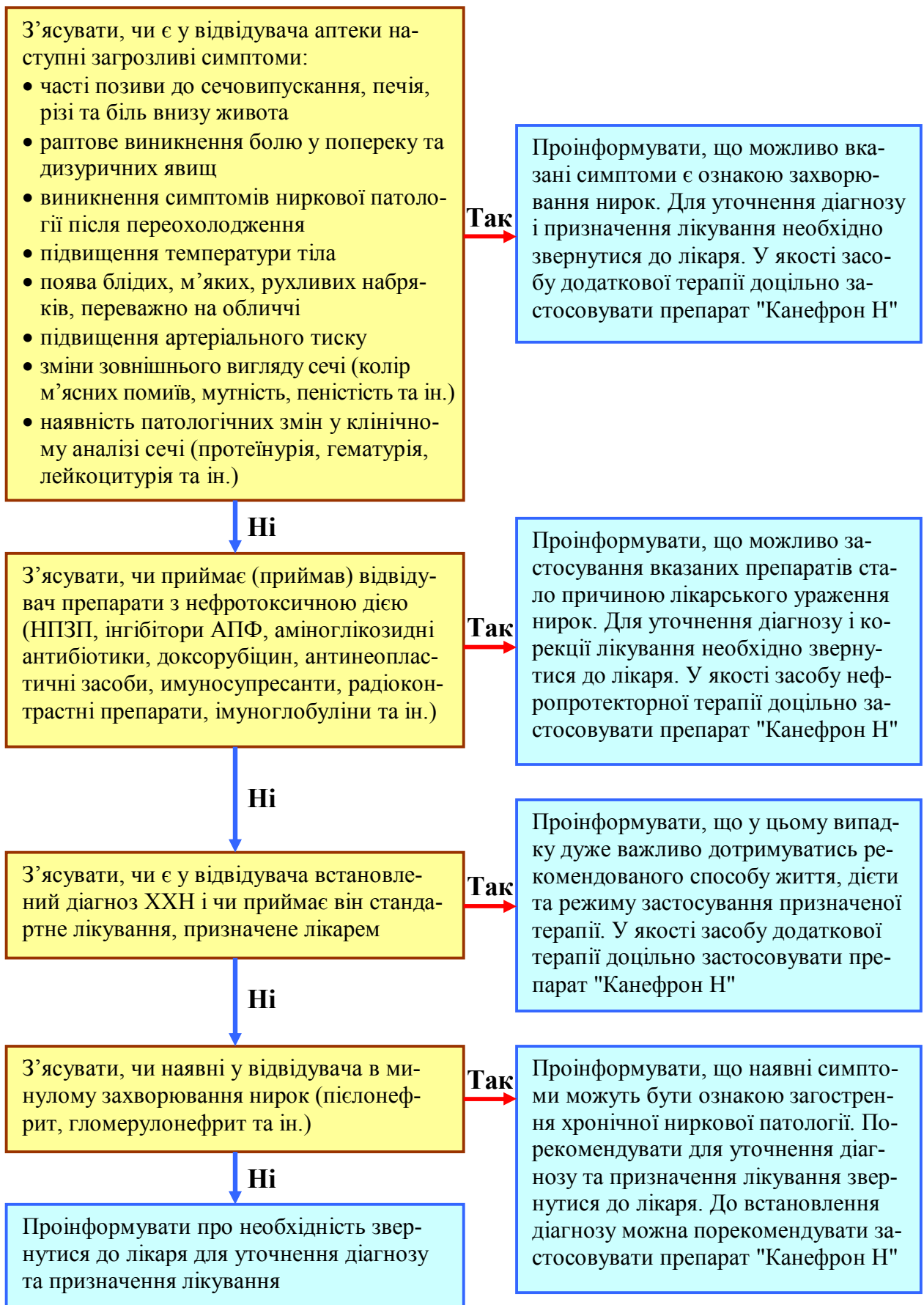


Рис. 3.8 Алгоритм фармацевтичної опіки відвідувачів аптеки при симптомах захворювань нирок

3.4 Аналіз та узагальнення результатів роботи

В результаті аналізу літературних джерел було з'ясовано, що застосування фітонірингових препаратів, як найсучаснішого підходу у фітотерапії, є перспективним напрямом оптимізації такої складної та соціально-значущої ниркової патології як ХХН, яка є тяжким тягарем навіть для найрозвинутіших країн світу. Було визначено, що з урахуванням рослинного походження, особливостей складу діючих речовин, фармакодинамічного потенціалу, високої якості виробництва та наявності вагової доказової бази, найдоцільнішим фітозасобом для застосування в терапії ХХН з метою підвищення її ефективності та безпеки є препарат "Канефрон[®] Н" виробництва "Біонорика СЕ" (Німеччина). Проте практичне підтвердження даних умовиводів потребувало проведення декількох етапів наукових досліджень.

В результаті експериментальної оцінки нефропротекторного ефекту Канефрону у щурів з НН було визначено, що досліджуваний засіб проявляє виражений позитивний вплив на перебіг нефропатії. При його застосуванні спостерігається покращення фізичного стану щурів та збільшення їх виживаності до 100% (проти 70% у нелікованій групі). При цьому у щурів відбувалось посилення видільної функції нирок, вірогідно збільшувався діурез, інтенсивність гломерулярної фільтрації й канальцевої реабсорбції, зменшувалась протеїнурія. Це призводило до збільшення виведення залишкового азоту із сечею та зменшення його вмісту у крові. Загалом все це свідчить про посилення стійкості нефронів до несприятливих умов патологічно зміненої нирки, відновлення їх фільтраційно-реабсорбційної функції, що в цілому говорить про нефропротекторну дію. Гіпоазотемічний ефект Канефрону пояснюється покращенням внутрішньоклубочкової гемодинаміки, що призводить до посилення виведення продуктів азотистого обміну з сечею під впливом фільтраційних процесів.

Вищеописані фармакологічні властивості Канефрону обумовлені комплексом біологічно-активних речовин (флавоноїдами, фенолкарбоновими ки-

слотами, ефірними оліями), що містяться у рослинній сировині досліджуваного об'єкту – траві золототисячника, листі розмарину та корені любистка [65, 50]. Ключовий фармакологічний ефект, що лежить в основі нефропротекторних властивостей Канефрону, ймовірно, є протизапальним. Відомо, що розмаринова кислота, яка є основною діючою речовиною препарату, пригнічує неспецифічну активацію комплементу та ліпоксигеназу і в результаті гальмує синтез лейкотрієнів, і розриває ланцюг радикальних реакцій [73]. Протизапальні властивості Канефрону також були показані у ряді раніше проведених експериментальних та клінічних досліджень, де вони обумовлювали загальний позитивний вплив на перебіг циститів [39, 66, 79].

Отримані результати корелюють з результатами дослідження [44], де було показано нефропротекторну дію Канефрону, що проявлялась зменшенням проникності гломерулярних капілярів та антипротеїнуричним ефектом у хворих з діабетичною нефропатією. Аналогічні висновки щодо нефропротекторних й протизапальних властивостей Канефрону були отримані в експериментальному дослідженні на моделі нефриту Хеймана [45]. В нашому експерименті також досліджуваний препарат продемонструвала значущий вплив на поліпшення фільтраційних процесів нирок, що відповідає результатам клінічного дослідження у хворих з сполученням ХХН I-II стадії та стеатогепатиту [32].

При порівнянні ефективності досліджуваного об'єкту з компаратором виявилось, що Канефрон вірогідно перевищив ефективність Леспефрилу за впливом на протеїнурію, канальцеву реабсорбцію та тенденційно за впливом на рівень ШКФ, екскрецію креатиніну й вміст залишкового азоту в крові. Таким чином, у фармакодинамічному спектрі Канефрону сполучаються найкорисніші ефекти для лікування ниркової патології – нефропротекторний, гіпоазотемічний, протизапальний, антипротеїнуричний, діуретичний. Отже, Канефрон має більш збалансовані фармакологічні властивості для застосування у терапії ХХН, ніж препарат порівняння, і тому може розглядатись як перспективний засіб для оптимізації лікування даної патології.

Вагомою проблемою застосування фітонірингових препаратів у сучасній клінічній практиці є широке впровадження їх фітосимілярів, переважно вітчизняного виробництва, що за фармацевтичними параметрами та показниками ефективності й безпеки не відповідають оригінальним засобам. При цьому виробниками дані доказової медицини оригінального фітопрепарату екстраполюються на фітосиміляр без проведення відповідних досліджень.

Не викликає сумнів, що кожен фітоніринговий препарат є особливим внаслідок унікального цілісного комплексу активних речовин, які доповнюють одна одну, та неможливості відтворення всіх етапів його виробництва – від культивації до готового продукту. З огляду на це у фітонірингових препаратах в принципі не може бути генериків. Тому результати експериментальних і клінічних досліджень Канефрону не можуть бути автоматично перенесені на інші препарати або дієтичні добавки, що містять розмарин, любисток і золототисячник.

У зв'язку з цим на наступному етапі дослідження було доведено доцільність використання для оптимізації лікування ХХН саме оригінального Канефрону, а ніж його фітосимілярів. Аналіз фармацевтичного ринку України показав наявність двох препаратів-симілярів Канефрону у трьох лікарських формах, один з яких було відібрано для порівняльного біофармацевтичного дослідження з урахуванням його популярності у літературних джерелах та частоти згадування відвідувачами аптек при застосуванні у фітотерапії патології сечовидільної системи.

В результаті порівняльного біофармацевтичного дослідження Канефрону та фітосиміляру було доведено повну невідповідність останнього оригінальному препарату. Це проявлялось у відмінностях типів лікарських форм (таблетки проти капсул), різному вмісті та ступені подрібнення лікарської рослинної сировини, різній кількості та типі допоміжних речовин, що утворюють таблетковий матрикс або наповнюють капсульну масу, що, в свою чергу, обумовлює різну біодоступність та, як наслідок, клінічну ефективність даних засобів. Отже, Канефрон має біофармацевтичні особливості, які виро-

бник не зміг відтворити при розробці даного фітосиміляру, а тому ці препарати не можна вважати взаємозамінними.

На заключному етапі роботи було доцільним розробити раціональні рекомендації щодо фармацевтичної опіки при відпуску фітопрепаратів для лікування хворих нефрологічного профілю. На основі результатів проведених досліджень було розроблено загальні принципи фармацевтичної опіки хворих на ХХН та раціональні підходи до фармацевтичної опіки при застосуванні у даного контингенту пацієнтів фітонірингових препаратів з метою підвищення ефективності та безпеки лікування із застосуванням Канефрону. Дані підходи включають загальні окремі принципи фармацевтичної опіки, питання та алгоритми бесіди провізора з відвідувачем аптеки при відпуску фітопрепаратів для лікування ХХН. Розроблені принципи фармацевтичної опіки можуть не тільки полегшити провізору виконання своїх обов'язків при відпуску фітопрепаратів та обслуговуванні хворих із нирковою патологією, а й дозволять збільшити якість життя хворих на ХХН.

Таким чином, представлена наукова робота присвячена вирішенню актуальної медико-соціальної проблеми – підвищенню ефективності та безпеки лікування хворих на ХХН, а також збільшенню якості надання медичної допомоги та проведення фармацевтичної опіки в аптечних закладах для хворих даної групи. Важливість та актуальність представленого дослідження полягає в розширенні показань вже відомого фітонірингового препарату "Канефрон[®] Н" ("Біонорика СЕ", Німеччина) та обмеженні використання його недоброякісних фітосимілярів з метою збільшення можливостей для лікування пацієнтів з ХХН, які потребують ефективної, своєчасної, безпечної та доступної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Дані літературного огляду свідчать наступне:

- ХХН є невирішеною медико-соціальною проблемою, яка є причиною високої інвалідизації, смертності, економічних втрат та є тяжким тягарем навіть для найрозвинутіших країн світу;

- перспективним напрямком оптимізації лікування хворих даної групи є впровадження фітонірингових препаратів, які є найдосконалішими засобами фітотерапії внаслідок науково-обґрунтованого складу, стандартизації та високої якості виробництва, а також застосування принципів доказової медицини, проте їх адекватне відтворення неможливе, тому вони не можуть мати взаємозамінних генериків;

- найбільш перспективним фітоніринговим препаратом для застосування у терапії ХХН є "Канефрон[®] Н" ("Біонорика СЕ", Німеччина) внаслідок його рослинного походження, особливостей складу діючих речовин, фармакодинамічного потенціалу та наявності вагової доказової бази.

2. В експерименті за умов розвитку у щурів НН Канефрон покращує фізичний стан тварин, знижує рівень летальності, посилює ВФН, нормалізує показники азотистого обміну і, таким чином обумовлює позитивний вплив на перебіг нефропатії. При цьому він не тільки не поступається, а за деякими показниками перевершує ефективність препарату порівняння Леспефрилу. Отже, Канефрон виявляє нефропротекторну й гіпоазотемічну дію і є перспективним засобом для оптимізації терапії ХХН.

3. Результати порівняльного біофармацевтичного дослідження Канефрону та фітосиміляру показали, що Канефрон має біофармацевтичні особливості, які неможливо відтворити. Це проявляються у відмінностях типів лікарських форм, різному вмісті та ступені подрібнення лікарської рослинної сировини, різній кількості та типі допоміжних речовин, що в свою чергу, обумовлює різну біодоступність та, як наслідок, клінічну ефективність даних засобів, а тому ці препарати не можна вважати взаємозамінними.

4. На підставі проведених досліджень запропоновано раціональні підходи до фармацевтичної опіки хворих на ХХН при використанні фітонірингових препаратів з метою підвищення ефективності та безпеки лікування із застосуванням Канефрону. Дані підходи включають загальні окремі принципи фармацевтичної опіки, питання та алгоритми бесіди провізора з відвідувачем аптеки при відпуску фітопрепаратів для лікування ХХН. Розроблені принципи фармацевтичної опіки можуть не тільки полегшити провізору виконання своїх обов'язків при відпуску фітопрепаратів та обслуговуванні хворих із нирковою патологією, а й дозволять збільшити якість життя хворих на ХХН.

5. Доцільним є подальше експериментальне та клінічне вивчення Канефрону з метою обґрунтування застосування в терапії ХХН.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи / О.І. Дудар та ін. *Здоровье мужчины*. 2009. № 3 (30). С. 85–90.
2. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. *Урология*. 2010. № 5. С.65–72.
3. Аналіз результатів та прогноз діяльності ДУ "Інститут нефрології НАМН України" / М. О. Колесник та ін. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2019. № 3 (63). С. 3–16.
4. Біофармація: підруч. для студ. фармацевт. вузів і фак. / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та ін. ; за ред. О.І. Тихонова. Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2010. 240 с.
5. Вартість лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії із застосуванням методів діалізої ниркової замісної терапії в Україні / М. О. Колесник та ін. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2019. № 4 (64). С. 4–10.
6. Возможности применения Канефрона Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни / Ю.Г. Аляев и др. *Урология*. 2007. Т. 5. № 12. С. 1023–1027.
7. Гетало О. В., Яковлева О. С. Моніторинг вартості застосування засобів для перитонеального діалізу у хворих на хронічну хворобу нирок. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2015. Т. 1, № 2. С. 82–87.
8. Державний реєстр лікарських засобів України. ДЕЦ МОЗ України, 2021. URL: <http://www.drlz.com.ua>. (Дата звернення: 10.04.2021).
9. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авиценна, 2002. 528 с.
10. Доступність лікування методом гемодіалізу в Україні хворих на ХХН V (2006-2015 рр.) / М. О. Колесник та ін. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. №1 (53). С. 3–12.
11. Зупанец І.А., Сахарова Т.С., Безуглая Н.П. Бренды и генерики среди

- растительных лекарственных средств. *Здоров'я України*. 2014. № 11-12. С. 46–47.
12. Колесник М. О. Медична допомога хворим нефрологічного профілю: проблеми, завдання, перспективи. *Український медичний часопис*. 2019. Т. 2, № 1 (129). URL: <https://www.umj.com.ua/article/137768/medichna-dopomoga-hvorim-nefrologichnogo-profilyu-problemi-zavdannya-perspektivi> (дата звернення: 25.04.2021).
13. Компендиум 2019 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Киев : Морион, 2019. 2480 с.
14. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : метод. рек. / С. Ю. Штриголь та ін. Харків : Вид-во НФаУ, 2009. 48 с.
15. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных / В. М. Брюханов и др. *Нефрология*. 2009. Т. 13, № 3. С. 52–62.
16. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів го-срим пошкодженням нирок: 2018 рік / гол. ред. М. О. Колесник. Київ : ДУ "Інститут нефрології НАМН України", 2019. 178 с.
17. Нефрологія : національний підручник / за ред. Л. А. Пирога, Д. Д. Іванова. Донецьк : Видавець Заславський, 2014. 292 с.
18. Отрішко І.А., Шебеко С.К., Безугла Н.П. Клініко-фармацевтичні особливості застосування фітонірингових лікарських препаратів у пацієнтів нефрологічного профілю. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24, № 1. С. 36-45.
19. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. *Врачебное сословие*. 2005. № 5. С. 44–46.
20. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б., Маевский Е. И. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* / гл. ред. А. Н. Миронов. Ч. 1. М. : Гриф и К, 2012. С. 889–940.
21. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические пока-

- затели нормы экспериментальных животных / под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. Санкт-Петербург : Изд-во ЛЕМА, 2013. 116 с.
22. Суржко Л. М. Розширений гемодіаліз: нові можливості та надії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2020. № 2 (66). С. 48–51.
23. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні захворювань сечовидільної системи : метод. рек. / І. А. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2020. 40 с.
24. Федяк І. О., Шолойко Н. В., Ворох В. О. Клініко-економічний аналіз замісної та фармакотерапії хворих на хронічну хворобу нирок V стадії. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4. С. 68–74.
25. Фитониринг: современная концепция фитомедицины. *Здоров'я України*. 2016. № 8. С. 40–41.
26. Хроническая болезнь почек – причины, распространенность, медицинские и социально-экономические последствия / В. Н. Лесовой и др. *Урологія, андрологія, нефрологія – 2017* : матеріали ювілейної наук.-практ. конф., м. Харків, 5 листопада 2017 р. Х., 2017. С. 199–202.
27. Чисельність населення (за оцінкою) на 1 лютого 2020 року та середня чисельність у січні 2020 року. Держстат України, 2020. URL: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/kn/kn_u/kn0120_u.html (дата звернення: 23.04.2021).
28. Шіфріс І. М., Дудар І. О. Коморбідність та виживання хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 4. С. 30–39.
29. Якість життя хворих з ХХН 5Д стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом, її зв'язок з нутриційними розладами / І. О. Дудар та ін. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2019. № 1 (61). С. 45–52.
30. Agarwal A., Nath K. A. Pathophysiology of chronic kidney disease progression: organ and cellular considerations. *Chronic renal disease* / ed. by P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. 2nd ed. London : Academic Press, 2020. P. 263–278.
31. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated uri-

- nary tract infections (uUTIs) / D. Ivanov et al. *Clin. Phytosci.* 2015. Vol. 1. Art. 7.
32. Antoniv A. Optimization of Treating Nonalcoholic Steatohepatitis with Obesity and Chronic Kidney Disease of the I-II Stages. *JMBS.* 2018. Vol. 3. P. 83–87.
33. Aulbach A. D., Amuzie C. J. Biomarkers in nonclinical drug development. *A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development* / ed. by A. S. Faqi. London : Academic Press, 2017. P. 447–471.
34. Bjornstad P., Lytvyn Y., de Zeeuw D., Cherney D. Pathogenesis, pathophysiology, and treatment of diabetic nephropathy. *National Kidney Foundation primer on kidney diseases* / ed. by S. J. Gilbert et al. 7th ed. Philadelphia : Elsevier, 2018. P. 252–265.
35. Bryant J. A., La Velle L. B. Introduction to bioethics. 2nd ed. Hoboken : Wiley-Blackwell, 2018. 360 p.
36. Canney M., Birks P., Levin A. Epidemiology of chronic kidney disease – scope of the problem. *Chronic renal disease* / ed. by P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. 2nd ed. London : Academic Press, 2020. P. 75–89.
37. Caragher T. E., Lifshitz M. S., DeCresce R. Analysis: clinical laboratory automation. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* / ed. by R. A. McPherson, M. R. Pincus. 23rd ed. St. Louis : Elsevier, 2017. P. 60–65.
38. Ceban E. Efficacy of a fixed combination of Centaurii herba, Levistici radix and Rosmarini folium in urinary lithiasis. *Z. Phytother.* 2012. Vol. 33. P. 19–23.
39. Davidov M.I., Voitko D.A., Bunova N.E. Treatment of acute uncomplicated cystitis in women with antibiotic allergy or intolerance. *Urologiia.* 2019. Vol. 5. P. 64–71.
40. Davidson A.V., Neymark A.I. Evaluation of the Effectiveness of the Herbal Remedies Canephron N Application in the Complex Treatment of Patients with Chronic Cystitis. *Eff. Pharmacother.* 2019. Vol. 15. P. 20–23.
41. Dietzen D. J. Amino acids, peptides, and proteins. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics* / ed. by N. Rifai, A. R. Horvath, C. T. Wittwer. 8th ed. St. Louis : Elsevier, 2019. P. 288–312.
42. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official*

Journal of the European Union. 2010. Vol. L276. P. 33–79.

43. Drawz P., Hostetter T. H., Rosenberg M. E. Slowing progression of chronic kidney disease. *Chronic renal disease* / ed. by P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. 2nd ed. London : Academic Press, 2020. P. 937–956.
44. Effect of the Herbal Combination Canephron N on Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: Results of a Comparative Cohort Study / L. Martynyuk et al. *J. Altern. Complement. Med.* 2014. Vol. 20. P. 472–478.
45. Efficiency of Canephron N in complex treatment of experimental heymann glomerulonephritis / K.V. Sivak et al. *Clin. Phytosci.* 2017. Vol. 2. Art. 5.
46. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Brenner and Rector's the kidney* / A. Fornoni et al. ; ed. by A. S. L. Yu et al. 11th ed. Philadelphia : Elsevier, 2020. P. 1327–1379.
47. Faith R. E., Allen K. P., Hessler J. R. Housing and environment. *The laboratory rat* / ed. by M. A. Suckow et al. 3rd ed. London : Academic Press, 2020. P. 349–417.
48. Flecknell P. A. Laboratory animal anesthesia. 4th ed. London : Academic Press, 2015. 350 p.
49. Frank E. I. Nonprotein nitrogen compounds. *Clinical chemistry : principles, techniques, and correlations* / ed. by M. L. Bishop, E. P. Fody, L. E. Schoeff. 8th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2018. P. 244–259.
50. Gaybullaev A.A., Kariev S.S. Effects of the herbal combination Canephron N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study. *Z. Phytother.* 2013. Vol. 34. P. 16–20. DOI: 10.1055/s-0032-1331473.
51. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the global burden of end-stage kidney disease and capacity for kidney replacement therapy and conservative care across world countries and regions / A. K. Bello et al. Brussels : International Society of Nephrology, 2019. URL: <http://www.theisn.org/global-atlas> (date of access: 23.04.21).
52. Grams M. E., Coresh J. Chronic kidney disease in the developed world. *Oxford textbook of clinical nephrology* / ed. by N. Turner et al. 4th ed. Oxford : Oxford University Press, 2016. P. 755–761.

53. Grams M. E., Levey S. A., Coresh J. Epidemiology of kidney disease. *Brenner and Rector's the kidney* / ed. by A. S. L. Yu et al. 11th ed. Philadelphia : Elsevier, 2020. P. 616–639.
54. Grams M. E., McDonald S. P. Epidemiology of chronic kidney disease and dialysis. *Comprehensive clinical nephrology* / ed. by J. Feehally et al. 6th ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. P. 903–912.
55. Guidance for industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. FDA, 2005. 30 p.
56. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington : The National Academies Press, 2011. 246 p.
57. Islam M. A., Al-Shiha A. Foundations of biostatistics. Singapore : Springer, 2018. 474 p.
58. Ji X. Hypertensive kidney disease. *Chronic kidney disease: diagnosis and treatment* / ed. by J. Yang, W. He. Singapore : Springer, 2020. P. 45–56.
59. Kimmel P. L., Rosenberg M. E. Introduction: chronic renal disease. *Chronic renal disease* / ed. by P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. 2nd ed. London : Academic Press, 2020. P. 3–6.
60. Koeppen B. M., Stanton B. A. Renal physiology. 6th ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. 248 p.
61. Kolesnyk M. Innovative directions of CKD prevention and treatment. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2019. № 1 (61). P. 3–12.
62. Lamb E. J., Jones G. R. D. Kidney function tests. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics* / ed. by N. Rifai, A. R. Horvath, C. T. Wittwer. 8th ed. St. Louis : Elsevier, 2019. P. 359–376.
63. Lokshin K. Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and Canephron N asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Urologiia*. 2018. Vol. 3. P. 54–57.
64. Medved V. Safety of Canephron® N for the treatment of urinary tract infections in the first trimester of pregnancy. *Clin. Phytosci*. 2015. Vol. 1. Art. 11.
65. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N

in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res. Rep. Urol.* 2013. Vol. 5. P. 39–46. DOI: 10.2147/RRU.S39288.

66. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multi-centre, Non-Inferiority Phase III Trial / F.Wagenlehner et al. *Urol. Int.* 2018. Vol. 101. P. 327–336.

67. Pagano M., Gauvreau K. Principles of biostatistics. Boca Raton : CRC Press, 2018. 584 p.

68. Patel S. S. Chronic kidney disease in the elderly – who has it? who does one treat? and how are they to be treated? *Chronic renal disease* / ed. by P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. 2nd ed. London : Academic Press, 2020. P. 1265–1276.

69. Projecting the burden of chronic kidney disease in a developed country and its implications on public health / L. Y. Wong et al. *Intern. J. Nephrol.* 2018. Vol. 2018. Art. 5196285.

70. Ren J., Dai C. Pathophysiology of chronic kidney disease. *Chronic kidney disease: diagnosis and treatment* / ed. by J. Yang, W. He. Singapore : Springer, 2020. P. 13–32.

71. Riley R. S., McPherson R. A. Basic examination of urine. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* / ed. by R. A. McPherson, M. R. Pincus. 23rd ed. St. Louis : Elsevier, 2017. P. 442–480.

72. Rosenberg M. E. Epidemiology, etiology, pathophysiology, and staging of chronic kidney disease. *Nephrology secrets* / ed. by E. V. Lerma, M. A. Sparks, J. M. Topf. 4th ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. P. 121–129.

73. Scheckel K.A., Degner S.C., Romagnolo D.F. Rosmarinic Acid Antagonizes Activator Protein-1–Dependent Activation of Cyclooxygenase-2 Expression in Human Cancer and Nonmalignant Cell Lines. *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. P. 2098–2105. DOI: 10.3945/jn.108.090431.

74. Shafi T., Coresh J. Chronic kidney disease: definition, epidemiology, cost,

- and outcomes. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation* / ed. by J. Himmelfarb, T. A. Ikizler. 4th ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. P. 2–22.
75. Stenvinkel P., Herzog C. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease *Comprehensive clinical nephrology* / ed. by J. Feehally et al. 6th ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. P. 942–957.
76. Taal M. W. Mechanisms of progression in chronic kidney disease. *Brenner and Rector's the kidney* / ed. by A. S. L. Yu et al. 11th ed. Philadelphia : Elsevier, 2020. P. 1742–1789.
77. Talcott M. R., Akers W., Marini R. P. Techniques of experimentation. *Laboratory animal medicine* / ed. by J. G. Fox et al. 3rd ed. London : Academic Press, 2015. P. 1201–1262.
78. The establishment and validation of novel therapeutic targets to retard progression of chronic kidney disease / C. Pollock et al. *Kidney Int. Suppl.* 2017. Vol. 7, № 2. P. 130–137.
79. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis / B. Nausch et al. *Phytomedicine*. 2019. Vol. 60. Art. 152987.
80. Vassalotti J. A. Classification of chronic kidney disease – historic perspective: from insufficiency and failure to chronic kidney disease. *Chronic renal disease* / ed. by P. L. Kimmel, M. E. Rosenberg. 2nd ed. London : Academic Press, 2020. P. 23–36.
81. Wen P. Initiation timing and modality option for renal replacement therapy. *Chronic kidney disease: diagnosis and treatment* / ed. by J. Yang, W. He. Singapore : Springer, 2020. P. 199–207.
82. Wetmore J. B., Collins A. J. Dialysis and end-stage kidney disease: epidemiology, costs, and outcomes. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation* / ed. by J. Himmelfarb, T. A. Ikizler. 4th ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. P. 311–338.
83. Wu J., Liu W., Cao H. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Chronic kidney disease: diagnosis and treatment* / ed. by J. Yang, W. He. Singapore : Springer, 2020. P. 111–121.

84. Yeun J. Y., Young B., Depner T. A. Hemodialysis. *Brenner and Rector's the kidney* / ed. by A. S. L. Yu et al. 11th ed. Philadelphia : Elsevier, 2020. P. 2038–2093.
85. Zhang T. Aging and chronic kidney disease. *Chronic kidney disease: diagnosis and treatment* / ed. by J. Yang, W. He. Singapore : Springer, 2020. P. 71–82.
86. Zhou Y., Yang J. Chronic kidney disease: overview. *Chronic kidney disease: diagnosis and treatment* / ed. by J. Yang, W. He. Singapore : Springer, 2020. P. 3–12.
87. Zupanets I., Shebeko S., Zimin S. Comparative Study of the Original Technology of Micronization of the Purified Flavonoid Fraction of “Detralex®” and the Technology of Micronization of Drugs D and N of the Ukrainian Manufacturers. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11, № 10. P. 504–508.